

BA



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 496 378 A1**

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

Anmeldenummer: **92101007.0**

Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07C 257/18, C07C 271/62,  
C07C 255/57, C07D 211/34,  
A61K 31/155**

Anmeldetag: **22.01.92**

Die Anmeldung wird, wie ursprünglich eingereicht, unvollständig veröffentlicht (Art. 93 (2) EPÜ). Die Stelle der Beschreibung oder der Patentansprüche, die offensichtlich eine Auslassung enthält, ist als Lücke an der entsprechenden Stelle ersichtlich.

Ein Antrag gemäss Regel 88 EPÜ auf Hinzufügung der Beschreibung ( 20.Febr.92 ) liegt vor. Über diesen Antrag wird im Laufe des Verfahrens von der Prüfungsabteilung eine Entscheidung getroffen werden (Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-V, 2.2).

Priorität: **24.01.91 DE 4102024**

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**29.07.92 Patentblatt 92/31**

Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT  
SE**

Anmelder: **Dr. Karl Thomae GmbH  
Postfach 1755**

**W-7950 Biberach 1(DE)**

Erfinder: **Himmelsbach, Frank, Dr. Dipl.-Chem.  
Ahornweg 16**

**W-7951 Mittlbiberach(DE)**

Erfinder: **Pieper, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.  
Kapellenweg 5**

**W-7950 Biberach 1(DE)**

Erfinder: **Austel, Volkhard, Dr. Dipl.-Chem.  
Kapellenweg 7**

**W-7950 Biberach 1(DE)**

Erfinder: **Linz, Günter, Dr. Dipl.-Chem.  
Drosselweg 14**

**W-7951 Mittlbiberach(DE)**

Erfinder: **Müller, Thomas, Dr. Dipl.-Chem.  
Gymnasiumstrasse 16**

**W-7951 Biberach 1(DE)**

Erfinder: **Eisert, Wolfgang, Prof. Dr. Dr. Dr.  
Hochmannweg 2**

**W-7950 Biberach 1(DE)**

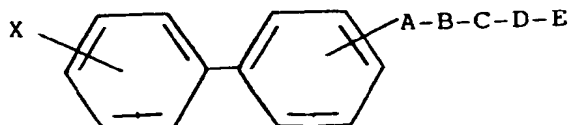
Erfinder: **Weisenberger, Johannes, Dr.  
Dipl.-Chem.**

**Haydnweg 5**

**W-7950 Biberach 1(DE)**

**Biphenylderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.**

Die Erfindung betrifft Biphenylderivate der allgemeinen Formel

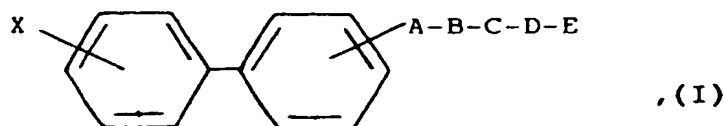


, (I)

in der

A bis E und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft Biphenylderivate der allgemeinen Formel



10 deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften, insbesondere wertvolle pharmakologische Eigenschaften, aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet mit der Maßgabe, daß einer der Ringe des Biphenylteils durch R<sub>1</sub> und der andere durch R<sub>2</sub> jeweils mono- oder disubstituiert sein kann, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Halogenatome, Alkyl-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, Amino-, Nitro-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino- oder N-Alkyl-arylsulfonylamino-Gruppe darstellen, in denen der Aryl-  
 20 teil jeweils einen Phenylring, der durch Halogenatome, Hydroxy-, Amino-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonylamino- und Alkylsulfonylamino-Gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann und der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder einen Naphthylring darstellt,

X eine Cyanogruppe oder eine Amino-, Aminoalkyl-, Amidino-, Guanidino- oder Guanidinoalkylgruppe, wobei jeweils eines der Wasserstoffatome an einem der Stickstoffatome durch eine Hydroxy-, Amino- oder Cyanogruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, durch eine Phenylalkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, Alkylcarbonyl- oder Phenylalkylcarbonylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome  
 30 enthalten kann und die vorstehend erwähnten Phenylreste durch die vorstehend erwähnten Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> mono- oder disubstituiert sein können, ersetzt sein kann,

A eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NR<sub>3</sub>-CO-, -CO-NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>4</sub>-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-CO-NR<sub>3</sub>- oder -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-Gruppe,

B eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach ungesättigt sein kann, wobei die Doppelbindung nicht mit einem Sauerstoff-, Schwefel- oder Phosphoratom der Reste A, C oder E und die Dreifachbindung nicht mit einem Heteroatom der Reste A, C oder E direkt verknüpft sein kann, eine Cycloalkylengruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Naphthylengruppe, die jeweils im aromatischen Kern durch Halogenatome, Amino-, Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil mono-, di- oder trisubstituiert sein  
 40 können,

C eine Bindung, eine -CO-, -CO-NR<sub>3</sub>-, -CO-NR<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>CR<sub>6</sub>-, -CO-NR<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>5</sub>- oder -CO-NR<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CR<sub>5</sub>=CH-Gruppe, oder auch, wenn ein Heteroatom des Restes A nicht an dasselbe Kohlenstoffatom des Restes B gebunden ist wie der Rest C, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>4</sub>-, -NR<sub>3</sub>-CO- oder -NR<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CHR<sub>5</sub>-Gruppe, wobei generell ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CO-Gruppe des Restes A und ein Sauerstoffatom des Restes A und eine CO-Gruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Stickstoffatom des Restes A oder eine Sulfonyl- oder Sulfinylgruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Stickstoffatom des Restes A oder eine -CO-NR<sub>3</sub>-Gruppe des Restes A folgen kann,

D eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach ungesättigt sein kann, wobei die Doppelbindung nicht direkt an ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Phosphoratom der Reste A, C oder E oder eine Dreifachbindung des Restes B gebunden sein kann und die Dreifachbindung nicht unmittelbar mit einem Heteroatom der Reste A, C oder E oder einer Doppel- oder Dreifachbindung des Restes B verknüpft sein kann, eine Phenyl- oder Alkylphenylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylengruppe jeweils durch Halogenatome, Amino-, Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil mono-, di- oder  
 55 trisubstituiert sein kann, und

E eine Carboxy-, Sulfo-, Phosphono-, 5-Tetrazolyl- oder O-Alkyl-phosphonogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine (R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO-Gruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffato-

men, in der der Alkoxyteil in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenylgruppe, die durch die vorstehend erwähnten Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> mono- oder disubstituiert sein kann, durch eine Pyridylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder 1,1-Dioxido-thiomorpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch einen Rest R<sub>5</sub> substituierte Piperazinogruppe substituiert sein kann, wobei mindestens einer der Reste A, B, C oder D keine Bindung darstellt, der Rest E nicht unmittelbar auf ein Heteroatom der Reste A oder C folgen kann, und, sofern X eine Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen der NH<sub>2</sub>-Gruppe und dem Rest E mindestens 12 Bindungen beträgt, wobei

n die Zahl 0, 1 oder 2,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei die Phenylgruppe durch die vorstehend erwähnten Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> mono- oder disubstituiert sein kann,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Formylgruppe, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder durch eine Phenylgruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, wobei jeweils die Phenylgruppe durch die vorstehend erwähnten Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> mono- oder disubstituiert sein kann, und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine -CO-NR<sub>3</sub>-Alkylen-Phenylgruppe, in welcher der Alkylenteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, die Phenylgruppe durch die vorstehend erwähnten Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> mono- oder disubstituiert sein kann und R<sub>3</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder, falls die Gruppe C durch die Reste R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> substituiert ist, R<sub>5</sub> zusammen mit R<sub>3</sub> eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Carboxyalkyl- oder Alkoxy-carbonylalkylgruppe, wobei der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, darstellen.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen mit der Maßgabe, daß einer der Ringe des Biphenylteils durch R<sub>1</sub> und der andere durch R<sub>2</sub> substituiert sein kann, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, Amino-, Nitro-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Benzoylamino-, Alkylsulfonylamino- oder Phenylsulfonylamino-gruppen darstellen, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

oder mit der Maßgabe, daß einer der Ringe des Biphenylteils durch R<sub>1</sub> und der andere durch R<sub>2</sub> disubstituiert sein kann, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Chlor- oder Bromatome darstellen,

X eine Cyanogruppe, eine Aminoalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe, wobei jeweils eines der Wasserstoffatome an einem der Stickstoffatome in den vorstehend erwähnten Gruppen durch eine Aminogruppe, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Benzyloxycarbonyl-, 1-Phenylethoxycarbonyl-, 2-Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylloxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

A eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NR<sub>3</sub>-CO-, -CO-NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>4</sub>-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-CO-NR<sub>3</sub>- oder -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-Gruppe,

B eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkynylengruppe mit jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei die Doppelbindung nicht mit einem Sauerstoff-, Schwefel- oder Phosphoratom der Reste A, C oder E und die Dreifachbindung nicht mit einem Heteroatom der Reste A, C oder E direkt verknüpft sein kann, eine Cyclohexyl- oder Phenylengruppe,

C eine Bindung,

eine -CO-NR<sub>3</sub>-, -CO-NR<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>5</sub>CR<sub>6</sub>-, -CO-NR<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>5</sub>- oder -CO-NR<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CR<sub>5</sub>=CH-Gruppe, oder auch, wenn ein Heteroatom des Restes A nicht an dasselbe Kohlenstoffatom des Restes B gebunden ist wie der Rest C, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>4</sub>-, -NR<sub>3</sub>-CO- oder -NR<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CHR<sub>5</sub>-Gruppe, wobei generell ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CO-Gruppe des Restes A und ein Sauerstoffatom oder eine Sulfonyl- oder Sulfinylgruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Stickstoffatom des Restes A und eine CO-Gruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -CO-NR<sub>3</sub>-Gruppe des Restes A folgen kann,

D eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Alkylenphenylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil, und

E eine Carboxy-, Sulfo-, Phosphono-, 5-Tetrazolyl- oder O-Alkyl-phosphonogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine  $(R_3)_2NCO$ -Gruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der der Alkoxyteil in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenyl- oder Pyridylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine 2-Oxo-1-pyrrolidiny-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxido-thiomorpholinogruppe substituiert sein kann, wobei mindestens einer der Reste A, B, C oder D keine Bindung darstellt, der Rest E nicht unmittelbar auf ein Heteroatom der Reste A oder C folgen kann, und, sofern X eine Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen der  $NH_2$ -Gruppe und dem Rest E mindestens 12 Bindungen beträgt, wobei

n die Zahl 0, 1 oder 2,

$R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

$R_4$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine  $-CO-NR_3$ -Alkylen-Phenylgruppe, in welcher der Alkylenteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, der Phenylteil durch eine oder zwei Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und  $R_3$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder, falls die Gruppe C durch die Reste  $R_3$  und  $R_5$  substituiert ist,  $R_5$  zusammen mit  $R_3$  eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und

$R_6$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Carboxyalkyl- oder Alkoxy-carbonylalkylgruppe darstellen, wobei der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, bedeuten, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen der mit dem Rest X verbundene Phenylring durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

der mit dem Rest A verbundene Phenylring durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Acetylaminogruppe, Benzoylamino-, Methansulfonylamino- oder Benzolsulfonylamino-Gruppe oder durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch ein oder zwei Bromatome substituiert sein kann,

X eine Aminomethyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe, in denen ein Wasserstoffatom an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

A eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  $-NH-CO-$ ,  $-NCH_3-CO-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-CO-NCH_3-$ ,  $-NCH_3-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2-NH-$ ,  $-SO_2-NCH_3-$ ,  $-CO-$ ,  $-NH-CO-NH-$ ,  $-NH-SO_2-NH-$  oder  $-NCH_3-CO-NCH_3$ -Gruppe,

B eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenylengruppe mit 3 Kohlenstoffatomen, wobei die Doppelbindung nicht direkt mit einem Sauerstoff-, Schwefel- oder Phosphoratom der Reste A, C oder E verbunden sein kann, eine Cyclohexylen- oder Phenylengruppe,

C eine Bindung,

eine  $-CO-NH-$ ,  $-CO-NCH_3-$ ,  $-CO-NH-(CH_2)_2-CH(CH_2-COOH)-$ ,  $-CO-NCH_3-(CH_2)_2-CH(CH_2-COOH)-$ ,  $-CO-NH-(CH_2)_2-CH(CH_2-COOCH_3)-$ ,  $-CO-NCH_3-(CH_2)_2-CH(CH_2-COOCH_3)-$ , Pyrrolidinylen-N-carbonyl-,

Piperidinylen-N-carbonyl-, Piperazinylen-N-carbonyl- oder 4-Methanylyliden-piperidinocarbonylgruppe, wobei die Gruppe -D-E an die Methanylylidengruppe gebunden ist, eine 4-Hydroxy-4-piperidinylen-N-carbonyl-, 4-Carboxymethyl-4-piperidinylen-N-carbonyl- oder 4-Methoxycarbonylmethyl-4-piperidinylen-N-carbonylgruppe, wobei die Gruppe -D-E an die 4-Stellung gebunden ist, oder eine [[[2-(Methoxyphenyl)ethyl]-aminocarbonyl]-methylen]-aminocarbonyl-Gruppe, wobei die Gruppe -D-E an das Methylenkohlenstoffatom gebunden ist, oder auch, wenn ein Heteroatom des Restes A nicht an dasselbe Kohlenstoffatom des Restes B gebunden ist wie der Rest C, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-NCH_3-$ ,  $-N-(COCH_3)-$ ,  $-N(Benzoyl)-$ ,  $-N(SO_2CH_3)-$ ,  $-NH-CO-$ , 1-Pyrrolidinylen- oder 1-Piperidinylen-Gruppe, wobei generell ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CO-Gruppe des Restes A und ein Sauerstoffatom oder eine Sulfonyl- oder Sulfinylgruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Stickstoffatom des Restes A und eine CO-Gruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine  $-CO-NH-$  oder  $-CO-NCH_3$ -Gruppe des Restes A folgen kann,

D eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylenphenylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil und

E eine Carboxy-, Sulfo-, Phosphono-, 5-Tetrazolyl- oder O-Methyl-phosphonogruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der der Alkoxyteil in 1- oder 2-Stellung durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann, eine Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbo-

nylgruppe, wobei mindestens einer der Reste A, B, C oder D keine Bindung darstellt, der Rest E nicht unmittelbar auf ein Heteroatom der Reste A oder C folgen kann, und, sofern X eine Aminomethylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen der Aminogruppe und dem Rest E mindestens 12 Bindungen beträgt, bedeuten,

5 deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen

der mit dem Rest X verbundene Phenylring unsubstituiert ist und der mit dem Rest A verbundene Phenylring durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

10 X eine Aminomethyl- oder Amidinogruppe, in denen ein Wasserstoffatom an einem der Stickstoffatome durch eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

A eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-CO-, -CO-NH-, -CO-NCH<sub>3</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH- oder -NH-SO<sub>2</sub>-NH-Gruppe,

B eine Bindung, eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexylen- oder 15 Phenylengruppe,

C eine Bindung oder, sofern C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoffatom oder eine -CO-NH- oder -CO-NCH<sub>3</sub>-Gruppe des Restes A folgt, eine -CO-NH-Gruppe, eine Piperidinylen-N-carbonylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung mit der Gruppe -D-E verknüpft ist, eine 4-Piperazinylen-N-carbonyl- oder 4-Methanylylidenpiperidinocarbonylgruppe, wobei die Gruppe -D-E an die Methanylylidengruppe gebunden ist, eine 4-Hydroxy-4-piperidinylen-N-carbonyl-, 4-Carboxymethyl-4-piperidinylen-N-carbonyl- oder 4-Methoxycarbonylmethylen-piperidinylen-N-carbonylgruppe, wobei der Rest -D-E an die 4-Stellung gebunden ist, oder eine [[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-methylen]-aminocarbonylgruppe, wobei die Gruppe -D-E an das Methylenkohlenstoffatom geknüpft ist, oder, sofern C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoffatom oder eine Carbonylgruppe des Restes A folgt und ein Heteroatom des Restes A nicht mit demselben Kohlenstoffatom von B verknüpft ist, das die Gruppe C trägt, eine -NH-CO-Gruppe, oder, wenn C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoffatom des Restes A folgt und ein Heteroatom des Restes A nicht mit demselben Kohlenstoffatom von B verknüpft ist, das die Gruppe C trägt, eine 1-Piperidinylenengruppe,

D eine Bindung, eine Methylen-, Ethylen-, Methylenphenylen- oder Ethylenphenylengruppe und

E eine Carboxyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, 30 Dimethylaminocarbonyl- oder 5-Tetrazolylgruppe bedeuten, wobei mindestens einer der Reste A, B, C oder D keine Bindung darstellt und E nicht unmittelbar auf ein Heteroatom der Reste A oder C folgen kann, und, sofern X eine Aminomethylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen der Aminogruppe und dem Rest E mindestens 12 Bindungen beträgt,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

35 der Biphenylrest unsubstituiert ist,

X eine Aminomethyl- oder Amidinogruppe, in denen ein Wasserstoffatom an einem der Stickstoffatome durch eine Methoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

A eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

B eine Bindung, eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexylen- 40 gruppe,

C eine Bindung oder, sofern C nicht unmittelbar auf ein Heteroatom oder eine Carbonylgruppe des Restes A folgt, eine -CO-NH-Gruppe, eine Piperidinylen-N-carbonylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung mit der Gruppe -D-E verknüpft ist, eine Piperazinylen-N-carbonylgruppe, wobei der Rest -D-E an die 4-Stellung gebunden ist, oder eine [[[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-methylen]-aminocarbonylgruppe, wobei die Gruppe -D-E an das Methylenkohlenstoffatom geknüpft ist,

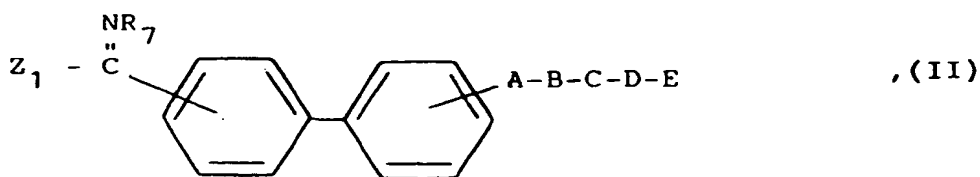
45 D eine Bindung, eine Methylen- oder Ethylengruppe und E eine Carboxyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe bedeuten, wobei mindestens einer der Reste A, B, C oder D keine Bindung darstellt und E nicht unmittelbar auf ein Heteroatom der Reste A oder C folgen kann, und, sofern X eine Aminomethylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen der Aminogruppe und dem Rest E mindestens 12 Bindungen beträgt,

50 deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I beispielsweise nach folgenden an und für sich bekannten Verfahren:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine Amidinogruppe enthält:

55 Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel

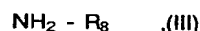


in der

10 A, B, C, D und E wie eingangs definiert sind,

R<sub>7</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Z<sub>1</sub> eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyl-  
oxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder  
Benzylthiogruppe oder eine Aminogruppe darstellen, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

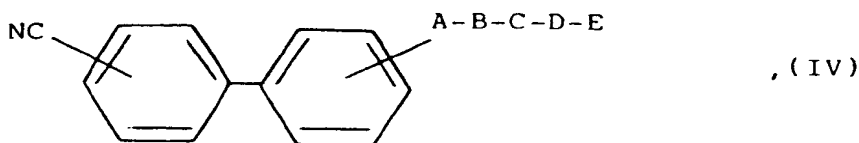
20 R<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxygruppe, eine  
Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Aminogruppe bedeuten, oder mit deren Säuread-  
ditionssalzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol,  
Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C,  
vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, mit einem entsprechenden freien Amin oder  
25 mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines  
entsprechenden Nitrils mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropan-  
ol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entspre-  
chenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmit-  
30 tel wie Methylchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugs-  
weise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise  
in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethyla-  
min und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder  
Aralkylhalogenid.

35 b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine Aminomethylengruppe  
darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



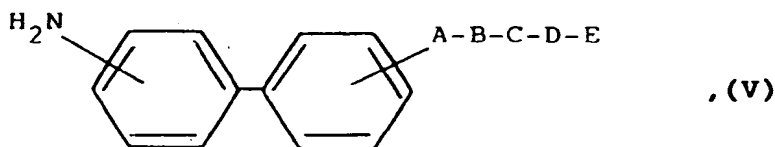
45 in der

A, B, C, D und E wie eingangs definiert sind.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol,  
Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethyl-  
50 formamid in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von  
Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid,  
Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise  
bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine Guanidinogruppe darstellt:

55 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



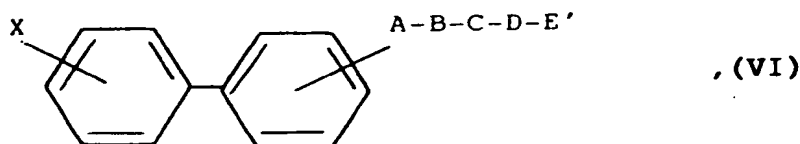
in der

10 A, B, C, D und E wie eingangs definiert sind, oder dessen Säureadditionssalz mit Cyanamid.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dioxan, Dioxan/Wasser oder Tetrahydrofuran vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 60 und 120 °C, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Carboxylgruppe darstellt:

15 Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

25 A, B, C, D und X wie eingangs definiert sind und

E', das an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, eine mittels Hydrolyse, Behandlung mit Säuren, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxyl- oder Bis(hydroxycarbonyl)methylgruppe überführbare Gruppe darstellt, und erforderlichenfalls anschließende Decarboxylierung.

Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxylgruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester, Iminoester, Amidine oder Anhydride, oder die Nitrilgruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe,

Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe und

35 Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure, in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Ethanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 °C und 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Behandlung mit einer organischen Säure wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

Bedeutet E' in einer Verbindung der Formel VI eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C in die Carboxylgruppe übergeführt werden.

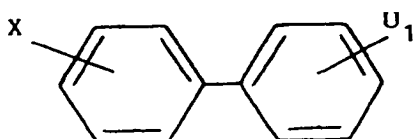
Bedeutet E' in einer Verbindung der Formel VI beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 °C und 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 °C und 100 °C, abgespalten werden.

Bedeutet E' in einer Verbindung der Formel VI beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann

die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe, oder eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe mitreduziert werden. Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Decarboxylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Eisessig bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -NR<sub>3</sub>-CO-, -CO-NR<sub>3</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>- oder -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-Gruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

U<sub>2</sub> - C - D - E , (VIII)

in denen

C, D, E und X wie eingangs definiert sind, einer der Reste U<sub>1</sub> oder U<sub>2</sub> eine HNR<sub>3</sub>-Gruppe, wobei R<sub>3</sub> wie eingangs definiert ist, und

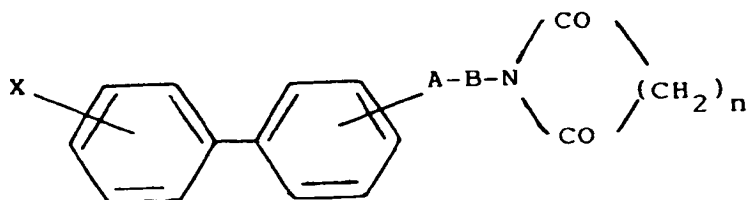
der andere der Reste U<sub>1</sub> oder U<sub>2</sub> eine Z<sub>2</sub>-A'-Gruppe bedeuten, wobei

A' eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und Z<sub>2</sub> eine Hydroxygruppe oder eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Aryloxy-, Alkylthio-, Arylthio- oder Alkoxycarbonyloxygruppe darstellen, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine Methoxy-, Ethoxy-, Benzyloxy-, Phenoxy-, Methylthio-, Phenylthio- oder Isobutyloxycarbonyloxygruppe, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten wie deren inneren Anhydriden.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie 4-Dimethylamino-pyridin, Kupfer oder Kupfer-(I)chlorid oder auch, wenn Z<sub>2</sub> eine Hydroxygruppe darstellt, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels wie N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid gegebenenfalls in Gegenwart von Hydroxybenztriazol oder Hydroxysuccinimid oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels oder gegebenenfalls in Gegenwart eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels bei Temperaturen zwischen -20 und 200 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160 °C, durchgeführt.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der die E-D-C-Gruppe eine HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-NH-Gruppe darstellt:

Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (IX)

in der

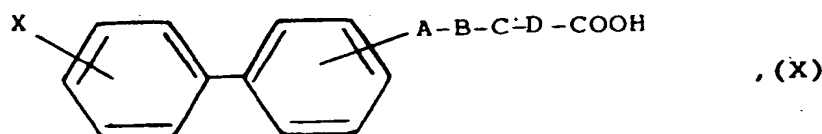


A, B, X und n wie eingangs definiert sind.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Ethanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $120^{\circ}\text{C}$ , z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der der Alkoxyteil in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Pyridylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1,1-Dioxido-thiomorpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch einen Rest  $R_5$  substituierte Piperazinogruppe substituiert sein kann, darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, C, D und X wie eingangs definiert sind, oder deren reaktionsfähige Derivate wie deren Ester, Anhydride oder Halogenide, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

H -  $R_9$  , (XI)

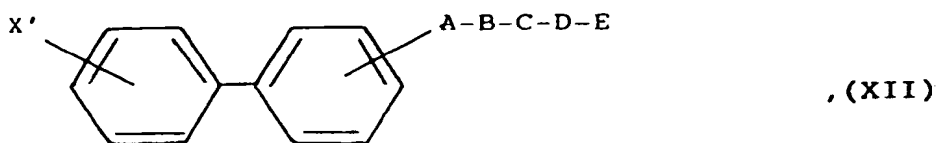
in der

$R_9$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der der Alkoxyteil in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Pyridylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1,1-Dioxido-thiomorpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch einen Rest  $R_5$  substituierte Piperazinogruppe substituiert sein kann, darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Chloroform, Dimethylformamid oder in einem entsprechenden Alkohol in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels, z.B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder 1-Hydroxy-benzotriazol/Triethylamin oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen  $-30$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $80^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch mit einem entsprechenden Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie vorstehend beschrieben durchgeführt werden.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der die Gruppe X eine Cyano-, Alkoxy-carbonyl- oder Aralkoxy-carbonylgruppe enthält:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, C, D und E wie eingangs definiert sind und

X' eine Amino-, Aminoalkyl-, Amidino-, Guanidino- oder Guanidinoalkylgruppe darstellt, mit Bromcyan oder mit einem Ester der allgemeinen Formel



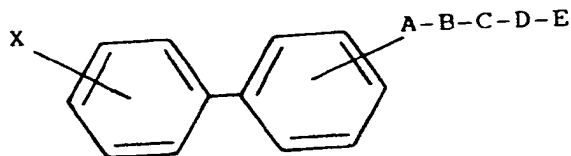
in der

R<sub>3</sub>' eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und Z<sub>3</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Azidogruppe, eine Alkoxy-carbonyloxy-, Aralkoxy-carbonyloxy- oder Aryloxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-carbonyloxy-, Ethoxy-carbonyloxy-, Benzyloxy-carbonyloxy- oder Nitrophenyloxygruppe, darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Chloroform, Dimethylformamid, Dioxan, Methylenchlorid oder Diethylether gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.-butylat oder 1-Hydroxy-benzotriazol/Triethylamin oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methylmorpholin, 4-Dimethylaminopyridin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80 °C, durchgeführt.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A oder C eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder R<sub>1</sub> oder R<sub>2</sub> eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe darstellen oder E eine 1-Oxidothiomorpholino- oder 1,1-Dioxidothiomorpholinogruppe enthält:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (XIV)

in der

A, B, C, D, E und X mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß A oder C ein Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe darstellt oder R<sub>1</sub> oder R<sub>2</sub> eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder E eine Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe enthalten.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, Methylenchlorid, Eisessig/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100 °C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden S-Oxidverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50 °C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid oder Chloroform bei -20 bis 60 °C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25 °C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure, mit N-Brom-succinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30 °C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50 °C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20 °C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20 °C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70 °C, der hierbei erhaltene Thioäther-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer S,S-Dioxidverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem bzw. mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20 °C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig,

Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20 ° C.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen a) bis i) können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

5 Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und  
 10 als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder  
 15 in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 ° C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50 ° C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem  
 20 Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50 ° C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer-(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei  
 25 Temperaturen zwischen 0 und 50 ° C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines  
 30 Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50 ° C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt  
 35 wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten,  
 40 nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in  
 45 die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese  
 50 Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolyweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver  
 55 Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen

Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formeln II bis XIV sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele). Außerdem werden diese teilweise in unserer nicht vorveröffentlichten europäischen Patentanmeldung Nr. 91 118 148.5 vom 24. Oktober 1991 beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Biphenylderivate der allgemeinen Formel I und deren Additionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle Eigenschaften auf. So weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe oder eine gegebenenfalls in vivo in eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe überführbare Gruppe, z.B. eine durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe, enthält und -C-D-E Carboxyl-, Sulfo-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono- oder 5-Tetrazolylgruppen oder in vivo in eine Carboxyl-, Sulfo-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono- oder Tetrazolylgruppen überführbare Gruppen, z.B. durch eine Alkoxygruppe substituierte Carbonylgruppen, enthält, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden Aminomethyl- und Amidinoverbindungen der allgemeinen Formel I dar.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

#### Fibrinogen-Bindung an Humanthrombozyten

Das durch Punktion einer Antekubitalvene gewonnene Blut wird mit Trinatriumcitrat (Endkonzentration: 13 mM) antikoaguliert und 10 Minuten bei 170 °g zentrifugiert. Das überstehende plättchenreiche Plasma wird auf eine Sepharose 2B-Säule (Pharmacia) gegeben und mit einer Lösung aus 90 mM Kochsalz, 14 mM Trinatriumcitrat, 5 mM Glucose und 50 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan, eingestellt auf pH 7,4, eluiert. Die vor den Plasmaproteinen erscheinenden gefiltrierten Plättchen (GFP) werden für die Bindungsversuche verwendet.

50 µl einer 60 mM Calciumchlorid-Lösung, 50 µl einer 0,6 mM Adenosindiphosphat-Lösung, 100 µl Substanzlösung bzw. Lösungsmittel und 50 µl Fibrinogenlösung (enthaltend 3 µg 125-J-Fibrinogen) werden zu 750 µl GFP gegeben und bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Die unspezifische Bindung wird in Gegenwart von 3 mg/ml kaltem Fibrinogen bestimmt.

900 µl des Inkubates werden vorsichtig auf 250 µl Silikonöl (AP 38: AR 20, 1:2 v/v, Wacker Chemie) in Eppendorf-Gefäße pipettiert und 2 Minuten bei 10 000 °g zentrifugiert. Der wäßrige Überstand und ein Teil des Öls werden abgezogen, die Gefäßspitze mit dem Plättchenpellet abgeschnitten und im Gamma-Zähler die Menge des gebundenen Fibrinogens bestimmt. Aus einer Konzentrationsreihe wird die Substanzkonzentration ermittelt, welche die Fibrinogenbindung zu 50 % hemmt und als IC<sub>50</sub> angegeben.

#### 2. Antithrombotische Wirkung

Methodik: Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14 % im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

Collagen-induzierte Aggregation: Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende

# EP 0 496 378 A1

Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München. Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37° C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC<sub>50</sub> bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

5

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

	Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC <sub>50</sub> [nM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC <sub>50</sub> [nM]
10			
15	1	290	1 100
	1(1)	160	1 100
	1(2)	120	7 000
	1(3)	1 800	13 000
20	1(4)	350	1 700
	1(5)	65 000	>100 000
	1(6)	330	1 200
25	1(7)	1 900	3 800
	1(39)	24	100
	1(41)	520	2 600
	1(45)	220	2 000
30	1(47)	470	2 700
	1(65)	220	2 400
	1(67)	180	350
	1(68)	560	3 400
35	1(69)	3 100	12 000
	1(74)	2 700	10 700
	1(80)	31	40
	1(94)		40
40	2	210	10 000
	2(1)	>10 000	56 000
	2(2)	46	45 000
	2(11)	360	2 200
45	3	1 300	16 000
	6	570	2 600
	6(1)	5 600	3 700
50	6(2)	14 000	40 000
	6(3)	18 000	17 000
	6(4)	47 000	4 400
	6(8)	5 200	3 400
55	6(9)	970	1 300

	Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC <sub>50</sub> [nM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC <sub>50</sub> [nM]
5			
	6(46)	19 000	82 000
10	6(47)	4 900	42 000
	6(48)	25 000	590
	6(49)	32 000	36 000
15	6(50)	340	890
	6(52)	16 000	38 000
	6(56)	5 900	4 900
	6(58)	34 000	23 000
20	6(72)	7 400	3 400
	6(74)	24 000	3 200
	6(75)	27 000	3 200
25	6(81)	25 000	34 000
	6(86)	5 700	21 000
	6(87)	3 800	60
	6(98)		370
30	8(7)	59 000	>10 000
	10(1)	800	1 800

35

Außerdem hemmt beispielsweise die Verbindung des Beispiels 8(5) die durch Collagen induzierte Thrombocytenaggregation ex vivo am Rhesusaffen nach oraler Gabe von 1 mg/kg länger als 8 Stunden.

40 Die neuen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach intravenöser Gabe von 60 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(39) an der Maus keines der drei getesteten Tiere verstarb. Ähnliche Resultate ergaben die Verbindungen der Beispiele 1, 1(1) und 2(11) bei einer Dosis von 30 mg/kg, wobei während der Injektionsphase mit den Verbindungen der Beispiele 1(1) und 2(11) 1 bzw. 2 Tiere sediert waren. Ferner wurden bei peroraler Gabe von 2,0 g/kg der Verbindung des Beispiels 8(5) weder an der

45 Ratte noch an der Maus toxische Effekte beobachtet.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen cyclischen Iminoderivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Additionssalze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z.B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und

50 Arteriellen Thrombosen, von zerebrovasculären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolysen mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminaler Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, des Diabetes und von Entzündungen.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen

55 0,1 µg und 20 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 µg bis 10 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikro-

kristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanze wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

#### Beispiel I

##### 10 4'-Cyano-biphenyl-4-essigsäure

Eine Mischung aus 11,3 g 4'-Brom-biphenyl-4-essigsäure (Schmelzpunkt: 172-175 °C, hergestellt aus 4-Acetyl-4'-brombiphenyl durch Behandeln mit Morpholin und Schwefel und anschließende Hydrolyse mit Kaliumhydroxid), 3,48 g Kupfer(I)-cyanid und 100 ml Dimethylformamid wird 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen 1n Natronlauge und Methylenchlorid, dem etwas Methanol zugesetzt wird, verteilt. Die wäßrige Phase wird angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird mit Aktivkohle behandelt, eingeeengt, der feste Rückstand mit einer Mischung aus Ether und Petrolether verrieben und abfiltriert.

Ausbeute: 5,1 g (55 % der Theorie),

20  $R_f$ -Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-Cyano-biphenyl-4'-carbonsäure-methylester

Schmelzpunkt: 140-142 °C

Die erforderliche Ausgangsverbindung 4-Brom-4'-biphenyl-carbonsäure-methylester (Schmelzpunkt:

25 140-142 °C) erhält man durch Veresterung der Säure mit methanolischer Salzsäure. 4-Brom-4'-biphenyl-carbonsäure erhält man durch Umsetzung von 4-Acetyl-4'-brom-biphenyl mit Brom und Natronlauge.

#### Beispiel II

##### 30 4-Cyano-4'-(2-hydroxyethyl)-biphenyl

20,5 g 4'-Cyano-biphenyl-4-essigsäuremethylester werden in 350 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man gibt unter Rühren 1,8 g Lithiumborhydrid zu und rührt zwei Tage bei Raumtemperatur. Man destilliert das Lösungsmittel ab, versetzt mit Wasser und filtriert den gebildeten Niederschlag ab. Er wird neutral gewaschen und ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Ausbeute: 17,2 g (94 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

40 (1) 4-Cyano-4'-hydroxymethyl-biphenyl

#### Beispiel III

##### 4-(2-Brom-ethyl)-4'-cyano-biphenyl

45 Eine Mischung aus 17,2 g 4-Cyano-4'-(2-hydroxyethyl)-biphenyl, 6,8 ml Pyridin und 75 ml Methylenchlorid wird auf -5 °C abgekühlt und dazu 7,8 ml Thionylbromid unter Rühren getropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen, erhitzt nach 2 Stunden noch eine Stunde auf 45 °C und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Methylenchloridphase wird mit Eiswasser bis zum Verschwinden der stark sauren Reaktion gewaschen, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Ausbeute: 20,4 g (93 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

55 (1) 4-Brommethyl-4'-cyano-biphenyl

#### Beispiel IV

2-[(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-aminosulfonyloxy]-phenol

1,54 g  $\beta$ -Alanin-ethylester-hydrochlorid werden unter Zusatz von 1,55 g N-Ethyl-diisopropylamin in 10 ml Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung mit 1,9 g Benzo-dioxathiazol-2,2-dioxid versetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, zieht das Dimethylformamid im Vakuum ab (Badtemperatur maximal 30 °C) und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 8:2).

Ausbeute: 1,4 g (48 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3)

Beispiel V

3-Carboxy-4'-cyano-4-hydroxy-biphenyl

Zu einer 30 Minuten bei -20 °C gerührten Mischung aus 25 ml Oxalylchlorid, 50 ml Methylenchlorid und 25 g Aluminiumchlorid wird eine Lösung von 12 g 4-Cyano-4'-methoxy-biphenyl in 75 ml Methylenchlorid getropft. Man rührt 5 Stunden bei -20 °C, läßt unter anfänglicher Eiskühlung im Verlauf von 16 Stunden auf Raumtemperatur kommen und rührt dann noch weitere 3 Stunden. Man gießt auf Eiswasser, rührt 30 Minuten nach, extrahiert mit Essigester und dampft die Essigesterphase bis zur Kristallisation ein.

Ausbeute: 10,3 g (75 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 244-246 °C

Beispiel VI

4-(Carboxymethyloxy)-4'-cyano-biphenyl

32,9 g 4-(tert-Butyloxycarbonylmethyloxy)-4'-cyano-biphenyl werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst und langsam mit 137 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, dampft zur Trockene ein und verreibt den Rückstand mit Wasser.

Ausbeute: 26,3 g (98 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 202-204 °C

Beispiel VII

4-(tert-Butyloxycarbonylmethyloxy)-4'-cyano-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-Cyano-4'-hydroxy-biphenyl und Bromessigsäure-tert.butylester. Schmelzpunkt: 110-112 °C

Beispiel VIII

3-Chlorsulfonyl-4'-cyano-4-methoxy-biphenyl

Hergestellt aus 6,1 g Natrium-4'-cyano-4-methoxy-3-biphenylyl-sulfonat durch 3,5-stündiges Rückflußkochen mit 30 ml Phosphoroxychlorid und Einrühren in Wasser.

Ausbeute: 4,7 g (81 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0,29 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Das Ausgangsmaterial erhält man durch Sulfonierung von 4-Cyano-4'-methoxy-biphenyl mit Chlorsulfonsäure.

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

4-Amidino-4'-[[[(2-carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-methyl]-biphenyl

0,5 g 4-Amidino-4'-[[[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-methyl]-biphenyl werden 16 Stunden mit 10 ml 1n Natronlauge bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 0,7 g Ammoniumchlorid, engt ein und



verrührt den Rückstand mit Wasser. Das gebildete Kristallisat wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 0,41 g (97 % der Theorie),

Schmelzpunkt: über 250 ° C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,04 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/konzentriertes Ammoniak = 4:1:0,25)

5 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Amidino-4'-(4-carboxybutyrylamino)-biphenyl

(Zur Verseifung wird ein Gemisch aus gleichen Teilen 1n Natronlauge und Methanol eingesetzt)

Schmelzpunkt: über 240 ° C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Butanol/Eisessig/Wasser = 3:1:1)

10 (2) 4-Amidino-4'-[(3-carboxy-propyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: über 260 ° C

(Zur Verseifung wird Lithiumhydroxid eingesetzt)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/konzentriertes Ammoniak = 4:1:0,25)

(3) 4-Amidino-4'-[(carboxymethylamino)-carbonyl]-methoxy]-biphenyl

15 Schmelzpunkt: 285 ° C (Zers.)

Ber. (x 0,5 H <sub>2</sub> O):	C 60,71	H 5,39	N 12,49
Gef.:	60,36	5,27	12,01

20

(4) 4-Amidino-4'-[(2-carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-methoxy]-biphenyl

Schmelzpunkt: 290 ° C (Zers.)

Ber. (x 0,75 H <sub>2</sub> O):	C 60,91	H 5,78	N 11,84
Gef.:	61,38	5,88	11,55

25

(5) 4-Amidino-4'-[(3-carboxymethyl-phenyl)-aminocarbonyl]-methyl]-biphenyl

(Zur Verseifung wird Lithiumhydroxid eingesetzt)

30 Schmelzpunkt: 262-264 ° C

(6) 4-Amidino-4'-[(4-carboxy-piperidino)-carbonyl]-methoxy]-biphenyl

Schmelzpunkt: über 250 ° C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,62 (Reversed Phase Fertigplatte RP8 (E. Merck); Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

35 (7) 4-Amidino-4'-[(3-carboxy-piperidino)-carbonyl]-methoxy]-biphenyl

Schmelzpunkt: über 250 ° C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Reversed Phase Fertigplatte RP8 (E. Merck); Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

(8) 4-Amidino-4'-[N-(4-carboxy-butyryl)-N-methyl-amino]-biphenyl

40 (9) 4-Amidino-4'-[N-(3-carboxy-propionyl)-N-methyl-amino]-biphenyl

(10) 4-Amidino-4'-[(2-carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

(11) 4-Aminomethyl-4'-[N-(4-carboxy-butyryl)-N-methyl-amino]-biphenyl

(12) 3-(5-Carboxy-valeryl-amino)-3'-guanidino-biphenyl

(13) 4-Amidino-4'-[N-[(carboxymethylamino)-carbonylmethyl]-N-methyl-amino]-biphenyl

45 (14) 4-Amidino-3'-brom-4'-(4-carboxy-butyrylamino)-biphenyl

(15) 4-Amidino-4'-(4-carboxy-butyrylamino)-3',5'-dibrombiphenyl

(16) 4-Amidino-4'-[2-(carboxymethylthio)-ethyl]-biphenyl

(17) 4-Amidino-4'-[(3-carboxy-propylthio)-methyl]-biphenyl

(18) 4-Amidino-4'-[(carboxymethylthio)-methyl-carbonylamino]-biphenyl

50 (19) 4-Amidino-4'-[(N-carboxymethyl-N-methyl-amino)methyl-carbonylamino]-biphenyl

(20) 4-Amidino-4'-[(2-carboxy-ethylthio)-methyl-carbonyl]-biphenyl

(21) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-methoxy-biphenyl

(22) 4-Amidino-4'-[[N-(3-carboxy-2-propenyl)-N-methyl-amino]-carbonyl]-biphenyl

(23) 4-(5-Carboxy-pentyloxy)-4'-(N-methyl-amidino)-biphenyl

55 (24) 4-(5-Carboxy-pentyloxy)-4'-(N-methoxy-amidino)-biphenyl

(25) 4-(5-Carboxy-pentyloxy)-4'-hydrazidino-biphenyl

(26) 4-[(3-Carboxy-propyl)-aminocarbonyl]-4'-(N-ethoxycarbonyl-amidino)-biphenyl

(27) 4-(N-Benzoyloxy-carbonyl-amidino)-4'-[(3-carboxy-propyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

- (28) 4-Amidino-4'-[[[N-(2-carboxy-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonyl]-methoxy]-biphenyl  
 (29) 4-[2-[N-Acetyl-N-(2-carboxy-ethyl)-amino]-ethoxy]-4'-amidino-biphenyl  
 (30) 4-Amidino-4'-[2-[N-(2-carboxy-ethyl)-N-methansulfonylamino]-ethoxy]-biphenyl  
 (31) 4-Amidino-4'-[2-[N-benzoyl-N-(2-carboxy-ethyl)-amino]-ethoxy]-biphenyl  
 5 (32) 4-Amidino-4'-[(3-carboxy-propylamino)-sulfonyl]-biphenyl  
 (33) 4-Amidino-4'-[[N-(3-carboxy-propyl)-N-methyl-amino]-sulfonyl]-biphenyl  
 (34) 4-Amidino-4'-[(2-carboxy-ethylamino)-carbonylamino]-biphenyl  
 (35) 4-Amidino-4'-[N-[[N-(2-carboxy-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonyl]-N-methyl-amino]-biphenyl  
 (36) 4-Amidino-4'-[(3-carboxymethyl-phenyl)-aminocarbonyl]-biphenyl  
 10 (Zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
 Schmelzpunkt: über 260 ° C  
 (37) 4-Amidino-4'-[[3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-biphenyl  
 (Zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
 Schmelzpunkt: über 260 ° C  
 15 (38) 4-Amidino-4'-[[3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-aminocarbonylmethyl]-biphenyl  
 (Zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
 Schmelzpunkt: 262-264 ° C  
 (39) 4-Amidino-4'-[(4-carboxymethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid  
 (zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
 20 Schmelzpunkt: 241-245 ° C (Zers.)  
 (40) 4-Amidino-4'-[(4-carboxymethyl-piperidino)-methyl]-biphenyl  
 Schmelzpunkt: 318-320 ° C (Zers.)  
 (41) 4-Amidino-4'-[(3-carboxymethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid  
 (zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
 25 Schmelzpunkt: 240-244 ° C (Zers.)  
 (42) 4-Amidino-4'-[(3-carboxymethyl-piperidino)-methyl]-biphenyl  
 (43) 4-Amidino-4'-[(3-carboxymethyl-pyrrolidino)-carbonyl]-biphenyl  
 (44) 4-Amidino-4'-[(3-carboxymethyl-pyrrolidino)-methyl]-biphenyl  
 (45) 4-Amidino-4'-[(4-carboxy-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl-hydrochlorid  
 30 (zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
 Schmelzpunkt: 260-264 ° C (Zers.)  
 (46) 4-Amidino-4'-[2-(4-carboxy-piperidino)-ethyl]-biphenyl  
 (47) 4-Amidino-4'-[(3-carboxymethyl-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl-hydrochlorid  
 (zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet),  
 35 R<sub>f</sub>-Wert: 0,16 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)  
 (48) 4-Amidino-4'-[2-(3-carboxymethyl-piperidino)-ethyl]-biphenyl  
 (49) 4-Amidino-4'-[(3-carboxymethyl-pyrrolidino)-carbonylmethyl]-biphenyl  
 (50) 4-Amidino-4'-[2-(3-carboxymethyl-pyrrolidino)-ethyl]-biphenyl  
 (51) 4-Amidino-4'-[(3-carboxy-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl  
 40 (52) 4-Amidino-4'-[2-(3-carboxy-piperidino)-ethyl]-biphenyl  
 (53) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-methansulfonylamino-biphenyl  
 (54) 4-Amidino-3'-benzolsulfonylamino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-biphenyl  
 (55) 4-Amidino-4'-(4-carboxy-butylthio)-biphenyl  
 (56) 4-Amidino-4'-[(4-carboxy-butyl)-sulfinyl]-biphenyl  
 45 (57) 4-Amidino-4'-[(4-carboxy-butyl)-sulfonyl]-biphenyl  
 (58) 4-Amidino-4'-[(3-carboxy-propyl)-sulfinylmethyl]-biphenyl  
 (59) 4-Amidino-4'-[(3-carboxy-propyl)-sulfonylmethyl]-biphenyl  
 (60) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-hydroxy-biphenyl  
 (61) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-methylthio-biphenyl  
 50 (62) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-methylsulfinylbiphenyl  
 (63) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-methylsulfonyl-biphenyl  
 (64) 4-Amidino-4'-[(4-carboxymethyl-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl-hydrochlorid  
 (zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
 (65) 4-Amidino-4'-[(4-carboxy-butyl)-aminocarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid  
 55 (zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
 Schmelzpunkt: 275-278 ° C (Zers.)  
 (66) 4-Amidino-4'-(4-carboxy-butyl)-biphenyl  
 Schmelzpunkt: über 300 ° C

EP 0 496 378 A1

Ber. (x 0,1 H <sub>2</sub> O):	C 68,80	H 6,45	N 8,92
Gef.:	68,80	6,47	8,52

- 5 (67) 4-Amidino-4'-[(4-carboxymethyl-piperazino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid  
(zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
Schmelzpunkt: über 300 ° C

10

Ber. x 1 HCl:	C 59,62	H 5,75	Cl 8,80	N 13,91
Gef.:	59,09	5,80	9,15	13,30

- (68) 4-Amidino-4'-[[4-(2-carboxy-ethyl)-piperazino]-carbonyl]-biphenyl-dihydrochlorid  
(zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
15 Schmelzpunkt: 282-286 ° C (Zers.)  
(69) 4-Amidino-4'-[(2-carboxy-ethyl)-aminosulfonylamino]-biphenyl  
(zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
Schmelzpunkt: über 265 ° C  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,84 (Reversed Phase Fertigplatte RP8 (E. Merck); Methanol/10%ige Natriumchloridlösung =  
20 60:40)  
(70) 4-Butylamidino-4'-[(4-carboxymethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl  
(71) 4-[(4-Carboxymethyl-piperidino)-carbonyl]-4'-methylamidino-biphenyl  
(72) 4-Amidino-4'-[(4-carboxymethylen-piperidino)-carbonyl]-biphenyl  
Schmelzpunkt: 317-319 ° C (Zers.)  
25 (73) 4-Amidino-4'-(4-carboxymethyloxy-phenyl)-biphenyl  
(74) 4-Amidino-4'-[(4-carboxy-piperidino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid  
(zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)  
Schmelzpunkt: 303-308 ° C (Zers.)  
(75) 4-Aminomethyl-4'-[[4-(4-carboxy-piperidino)-carbonyl]-methyl]-biphenyl  
30 (76) 4-Aminomethyl-4'-[(4-carboxymethyl-piperidino)-methyl]-biphenyl  
(77) 4-Amidino-4'-[(4,4-bis-carboxymethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl  
(78) 4-Aminomethyl-4'-[(4-carboxymethylen-piperidino)-carbonyl]-biphenyl  
(79) 4-Aminomethyl-4'-[(4,4-bis-carboxymethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl  
(80) 4-Amidino-4'-[(4-carboxy-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid  
35 Schmelzpunkt: 344-348 ° C (Zers.)  
(81) 4-Aminomethyl-3'-[(4-carboxy-butyl)-aminosulfonyl]-4'-methoxy-biphenyl  
Schmelzpunkt: 268-270 ° C (sintert ab 190 ° C)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konzentriertes Ammoniak = 4:1:0,25)  
(82) 4-Amidino-3'-[(4-carboxy-butyl)-aminosulfonyl]-4'-methoxy-biphenyl  
40 R<sub>f</sub>-Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konzentriertes Ammoniak = 2:1:0,25)  
(83) 4-Aminomethyl-3'-[(4-carboxy-butyl)-aminocarbonyl]-4'-methoxy-biphenyl  
(84) 4-Amidino-3'-[(4-carboxy-butyl)-aminocarbonyl]-4'-methoxy-biphenyl  
(85) 4-Amidino-4'-(2-carboxy-ethyloxy)-biphenyl  
(86) 4-Amidino-4'-(carboxymethyloxy)-biphenyl  
45 (87) 4-Amidino-4'-[(3,3-bis-carboxymethyl-propyl)-aminocarbonyl]-biphenyl  
(88) 4-Amidino-4'-[[N-(3,3-bis-carboxymethyl-propyl)-N-methyl]-aminocarbonyl]-biphenyl  
(89) 4-Amidino-3'-[(4-carboxy-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-4'-methoxy-biphenyl  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 2:1)  
(90) 4-Amidino-3'-[(4-carboxy-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-4'-hydroxy-biphenyl  
50 (91) 4-Amidino-3'-[N-(4-carboxy-cyclohexyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-4'-methoxy-biphenyl  
(92) 4-Amidino-3'-[(4-carboxy-cyclohexyl)-aminosulfonyl]-4'-methoxy-biphenyl  
(93) 4-Aminomethyl-3'-[(4-carboxy-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-biphenyl  
(94) 4-Amidino-4'-[N-(4-carboxy-cyclohexyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-biphenyl  
Schmelzpunkt: 323-326 ° C  
55 (95) 4-Amidino-4'-[N-(3-carboxy-propyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-biphenyl  
Schmelzpunkt: 282-285 ° C (Zers.)  
(96) 4-Aminomethyl-3'-[N-(4-carboxy-cyclohexyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-4'-hydroxy-biphenyl  
(Zur Verseifung wird Lithiumhydroxid verwendet)

Schmelzpunkt: 245-250 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,05 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,5)

(97) 4-Aminomethyl-3'-[(4-carboxy-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-4'-methoxy-biphenyl

(98) 4-Amidino-3'-[N-(4-carboxy-cyclohexyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-4'-hydroxy-biphenyl

Schmelzpunkt: ab 290 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 8:2)

## Beispiel 2

### 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid

0,5 g Di-[4-Amidino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl]-dihydrogencarbonat werden in 15 ml 8n Salzsäure 5 Wochen bei Raumtemperatur und 5 Tage bei 40 °C gerührt. Man verdünnt mit Wasser, filtriert ab und wäscht den Rückstand mit Wasser und Aceton.

Ausbeute: 0,43 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: über 250 °C

Ber. (x 0,6 HCl):	C 65,53	H 6,54	N 8,04	Cl 6,11
Gef.:	65,30	6,51	7,55	6,31

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Amidino-4'-(3-carboxy-propyloxy)-biphenyl

Schmelzpunkt: über 290 °C

Ber. (x 0,75 HCl x 0,25 H <sub>2</sub> O):	C 61,84	H 5,88	N 8,48	Cl 8,05
Gef.:	61,85	5,90	8,46	8,27

(2) 4-Amidino-4'-(4-carboxy-butyloxy)-biphenyl

(3) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-nitro-biphenyl

(4) 4-Amidino-3'-amino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-biphenyl

(5) 3-Acetylamino-4'-amidino-4-(5-carboxy-pentyloxy)-biphenyl

(6) 4-Amidino-3'-benzoylamino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-biphenyl

(7) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3-chlor-biphenyl

(8) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3-fluor-biphenyl

(9) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-2',3'-dimethyl-biphenyl

(10) 4-Amidino-4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-trifluormethyl-biphenyl

(11) 4-Amidino-4'-[[2-carboxy-1-[[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-ethylamino]-carbonylmethyl]-biphenylhydrochlorid

(Man arbeitet in einem 1:1-Gemisch aus 2n Salzsäure und Tetrahydrofuran, Reaktionsdauer 72 Stunden)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Reversed Phase Fertigplatte RP18 (E. Merck); Acetonitril/Wasser/Essigsäure = 5:5:0,1)

## Beispiel 3

### 4-Amidino-4'-[[[2-carboxy-1-[[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-ethylamino]-carbonylmethyl]-aminocarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid

0,67 g 4-(N-Benzoyloxycarbonyl-amidino)-4'-[[[2-benzoyloxycarbonyl-1-[[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-ethylamino]-carbonylmethyl]-aminocarbonyl]-biphenyl werden in 100 ml Methanol mit Wasserstoff von 5 bar Druck in Gegenwart von 0,2 g 5%iger Palladiumkohle bei Raumtemperatur 2 Stunden hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht mit Methanol und wenig 1n Salzsäure nach und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abfiltriert.

Ausbeute: 0,48 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 202-205 °C (Zers.)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Carboxy-propylamino)-carbonyl]-4'-(N-methoxycarbonyl-amidino)-biphenyl

(Als Lösungsmittel dient Dimethylformamid und als Katalysator 10%ige Palladiumkohle)

(2) 4-Amidino-4'-[(4-carboxymethyl-4-hydroxy-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

(3) 4-[(4-Carboxymethyl-piperidino)-carbonyl]-4'-(N-methoxycarbonyl-amidino)-biphenyl

Man arbeitet mit 10%iger Palladiumkohle in Dioxan

Schmelzpunkt: 194-196 °C (Zers.)

5  $R_f$ -Wert: 0,14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

#### Beispiel 4

##### 4-Amidino-4'-[2-[(2-carboxy-ethyl)-carbonylamino]-ethyl]-biphenyl

10

0,27 g 4-Amidino-4'-(2-succinimido-ethyl)-biphenyl werden in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 0,8 ml 1n Natronlauge versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Dimethylsulfoxid gewaschen, mit 0,01n Salzsäure digeriert, abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

15 Ausbeute: 0,07 g (25 % der Theorie),

Schmelzpunkt: über 240 °C

$R_f$ -Wert: 0,51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 8:2)

#### Beispiel 5

20

##### 4-Amidino-4'-[(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl-toluolsulfonat

Eine Mischung aus 1,6 g 4-Amidino-4'-[(4-carbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid, 50 ml Benzylalkohol und 1 g p-Toluolsulfonsäure wird bei 100 mbar unter Rühren 4 Stunden auf 70 °C erhitzt und anschließend im Wasserstrahlvakuum bei 140-150 °C eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, das erhaltene Festprodukt abfiltriert, in Dimethylformamid gelöst, die Lösung eingeeengt und der Rückstand mit Ether verrieben.

25 Ausbeute: 2,46 g (98 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 218-223 °C (Zers.)

30 Analog werden folgende Verbindungen erhalten, wobei man jeweils in Dimethylformamid mit einem 12-fachen molaren Überschuß des betreffenden Alkohols und einem 15-fachen Überschuß p-Toluolsulfonsäure arbeitet:

(1) 4-Amidino-4'-[[4-(n-butyloxycarbonylmethyl)-piperidino]-carbonyl]-biphenyl-toluolsulfonat

(2) 4-Amidino-4'-[[4-(2-phenyl-ethyl)-oxycarbonylmethyl-piperidino]-carbonyl]-biphenyl-toluolsulfonat

35 (3) 4-Amidino-4'-[[4-[2-(2-oxo-pyrrolidinyl)-ethyl]-oxycarbonylmethyl-piperidino]-carbonyl]-biphenyl-toluolsulfonat

(4) 4-Amidino-4'-[[4-[(3-pyridyl)-methyl]-oxycarbonylmethyl-piperidino]-carbonyl]-biphenyl-toluolsulfonat

(5) 4-Amidino-4'-[[4-(2-morpholino-ethyl)-oxycarbonylmethyl-piperidino]-carbonyl]-biphenyl-toluolsulfonat

(6) 4-Amidino-4'-[[4-(2-thiomorpholino-ethyl)-oxycarbonylmethyl-piperidino]-carbonyl]-biphenyl

40 (7) 4-[[4-(n-Butyloxycarbonyl-methyl)-piperidino]-carbonyl]-4'-(N-methyl-amidino)-biphenyl

#### Beispiel 6

##### Di-[4-Amidino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl]-dihydrogencarbonat

45

Man überschichtet 75 ml Methanol mit 30 ml Petroläther und leitet unter Eiskühlung Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Man trägt nun 2,1 g 4-Cyano-4'-(5-ethoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl ein und rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Man engt im Vakuum zur Trockene ein, suspendiert den Rückstand in Methanol, setzt 5,36 g Ammoniumcarbonat zu und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und durch Verrühren mit Methylenchlorid/Methanol (85:15) und Wasser gereinigt.

50 Ausbeute: 1,75 g (75 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 185-189 °C (Zers.)

55

Ber. (x 0,5 H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ):	C 66,31	H 6,74	N 7,55
Gef.:	66,75	6,85	7,41

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-Amidino-4'-(4-methoxycarbonyl-butyrylamino)-biphenyl-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: ab 210 ° C (Zers.)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,13 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 7:3)
- 5 (2) 4-Amidino-4'-[[4-methoxycarbonyl-methyl]-aminocarbonyl]-methyloxy]-biphenyl-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: 223-225 ° C (Zers.)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:1)
- (3) 4-Amidino-4'-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-methyloxy]-biphenyl-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: 155 ° C (Zers.)
- 10 (4) 4-Amidino-4'-[[3-methoxycarbonyl-methyl]-phenyl]-aminocarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: über 260 ° C  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)
- 15 (5) 4-Amidino-4'-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl-methyl]-biphenyl  
[Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel:  
Methylenchlorid/Ethanol/konzentriertes Ammoniak = 4:1:0,25) gereinigt]  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/konzentriertes Ammoniak = 4:1:0,25)
- (6) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonyl-propyl)-aminocarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: 210-212 ° C
- 20 (7) 4-Amidino-4'-[N-(3-methoxycarbonyl-butyryl)-N-methyl-amino]-biphenyl-hydrochlorid  
(8) 4-Amidino-4'-(3-methoxycarbonyl-propyloxy)-biphenyl-dihydrogencarbonat  
Schmelzpunkt: 203-205 ° C
- 25 (9) 4-Amidino-4'-(4-methoxycarbonyl-butyloxy)-biphenyl-hydrochlorid  
(Zur Umwandlung des intermediär gebildeten Iminoesters in das Amidin verwendet man ein 10:1-  
Gemisch aus Methanol und konzentriertem wäßrigen Ammoniak)  
Schmelzpunkt: 190-194 ° C
- (10) 4-Amidino-4'-[N-(3-methoxycarbonyl-propionyl)-N-methyl-amino]-biphenyl-hydrochlorid
- (11) 4-Amidino-4'-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid
- 30 (12) 4-Amidino-4'-[N-[(methoxycarbonyl-methyl)-aminocarbonylmethyl]-N-methyl-amino]-biphenyl-hydrochlorid
- (13) 4-Amidino-3'-brom-4'-[(4-methoxycarbonyl-butyryl)-amino]-biphenyl-hydrochlorid
- (14) 4-Amidino-3',5'-dibrom-4'-[(4-methoxycarbonyl-butyryl)-amino]-biphenyl-hydrochlorid
- (15) 4-Amidino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-nitro-biphenyl-hydrochlorid
- 35 (16) 4-Amidino-3'-amino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- (17) 3-Acetylamino-4'-amidino-4-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- (18) 4-Amidino-3'-benzoylamino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- (19) 4-Amidino-3'-methansulfonylamino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- (20) 4-Amidino-3'-benzolsulfonylamino-4'-[(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- 40 (21) 4-Amidino-4'-(4-methoxycarbonyl-butylothio)-biphenyl-hydrochlorid
- (22) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonyl-butyl)-sulfonyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (23) 4-Amidino-4'-[2-(methoxycarbonyl-methylthio)-ethyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (24) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonyl-propylthio)-methyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (25) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonyl-propyl)-sulfonylmethyl]-biphenyl-hydrochlorid
- 45 (26) 4-Amidino-4'-[[[(methoxycarbonyl-methyloxy)-methyl]-carbonylamino]-biphenyl-hydrochlorid
- (27) 4-Amidino-4'-[[[N-(methoxycarbonyl-methyl)-N-methyl-amino]-methyl]-carbonylamino]-biphenyl-hydrochlorid
- (28) 4-Amidino-4'-[(2-methoxycarbonyl-ethylthio)-methylcarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (29) 4-Amidino-3'-hydroxy-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- 50 (30) 4-Amidino-3'-methoxy-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- (31) 4-Amidino-3-chlor-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- (32) 4-Amidino-3-fluor-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- (33) 4-Amidino-2',3'-dimethyl-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- (34) 4-Amidino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-trifluormethyl-biphenyl-hydrochlorid
- 55 (35) 4-Amidino-4'-[[N-(3-methoxycarbonyl-2-propenyl)-N-methyl-amino]-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (36) 4-[(5-Methoxycarbonyl-pentyloxy)-4'-(N-methyl-amidino)-biphenyl  
(Der Iminoester wird in absolutem Methanol aufgenommen und mit einem 20-fachen Überschuß einer methanolischen Methylaminlösung umgesetzt)

- (37) 4-Amidino-4'-[[[N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonyl]-methyloxy]-biphenyl-hydrochlorid
- (38) 4-[2-[N-Acetyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino]-ethyloxy]-4'-amidino-biphenyl-hydrochlorid
- (39) 4-Amidino-4'-[2-[N-methansulfonyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino]-ethyloxy]-biphenyl-hydrochlorid
- (40) 4-Amidino-4'-[2-[N-benzoyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino]-ethyloxy]-biphenyl-hydrochlorid
- (41) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonyl-propylamino)-sulfonyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (42) 4-Amidino-4'-[[N-(3-methoxycarbonyl-propyl)-N-methyl-amino]-sulfonyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (43) 4-Amidino-4'-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl-amino]-biphenyl-hydrochlorid
- (44) 4-Amidino-4'-[N-[[N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonyl]-N-methyl-amino]-biphenyl-hydrochlorid
- (45) 4-Amidino-4'-[[3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid Schmelzpunkt: 266-268 ° C (Zers.)
- (46) 4-Amidino-4'-[[[3-(methoxycarbonyl-methyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-methyl]-biphenyl-hydrochlorid R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)
- (47) 4-Amidino-4'-[[[3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-methyl]-biphenyl-hydrochlorid R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)
- (48) 4-Amidino-4'-[[4-methoxycarbonyl-piperidino]-carbonyl]-methyloxy]-biphenyl-hydrochlorid Schmelzpunkt: 240 ° C (Zers.)
- (49) 4-Amidino-4'-[[3-methoxycarbonyl-piperidino)-carbonyl]-methyloxy]-biphenyl-hydrochlorid R<sub>f</sub>-Wert: 0,78 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 8:2)
- (50) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid Schmelzpunkt: 268-270 ° C
- (51) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-methyl]-biphenyl-hydrochlorid Schmelzpunkt: 148-150 ° C (Zers.)
- (52) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid Schmelzpunkt: 277-280 ° C
- (53) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-methyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (54) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (55) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidino)-methyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (56) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonyl-piperidino)-carbonyl-methyl]-biphenyl-hydrochlorid Schmelzpunkt: 224-228 ° C (Zers.)
- (57) 4-Amidino-4'-[2-(4-methoxycarbonyl-piperidino)-ethyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (58) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl-hydrochlorid Schmelzpunkt: 166-172 ° C
- (59) 4-Amidino-4'-[2-(3-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-ethyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (60) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidino)-carbonylmethyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (61) 4-Amidino-4'-[2-(3-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidino)-ethyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (62) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonyl-piperidino)-carbonyl-methyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (63) 4-Amidino-4'-[2-(3-methoxycarbonyl-piperidino)-ethyl]-biphenyl-hydrochlorid
- (64) 4-Amidino-4'-(4-sulfo-butyloxy)-biphenyl
- (65) 4-Amidino-4'-(4-phosphono-butyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- (66) 4-Amidino-4'-(4-(O-methyl-phosphono)-butyloxy)-biphenyl-hydrochlorid
- (67) 4-Amidino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-methylthio-biphenyl-hydrochlorid
- (68) 4-Amidino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-methyl-sulfonyl-biphenyl-hydrochlorid
- (69) 4-Amidino-4'-[3-(5-tetrazolyl)-propyloxy]-biphenyl-hydrochlorid
- (70) 4-Amidino-4'-[[2-methoxycarbonyl-1-[[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-ethylamino]-carbonylmethyl]-biphenyl R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
- (71) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl-hydrochlorid Schmelzpunkt: 172-177 ° C
- (72) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonylbutyl)-aminocarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid Schmelzpunkt: 208-212 ° C
- (73) 4-Amidino-4'-[(4-ethoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)
- (74) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperazino)-carbonyl]-biphenyl-dihydrochlorid Schmelzpunkt: 274-276 ° C

(75) 4-Amidino-4'-[(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-piperazino)-carbonyl]-biphenyl-dihydrochlorid  
Schmelzpunkt: 292-296 °C (Zers.)

Ber. (x 2 HCl x H <sub>2</sub> O):	C 54,43	H 6,23	N 11,54	Cl 14,61
Gef.:	54,44	5,93	11,50	14,41

(76) 4-Amidino-4'-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminosulfonyl-amino]-biphenyl-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: sintert ab 176 °C (Zers.)

Ber.:	C 48,63	H 5,32	N 12,97	S 7,42	Cl 9,03
Gef.:	48,58	5,27	12,66	7,51	8,81

(77) 4-(N-Butyl-amidino)-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl  
(In der zweiten Stufe der Reaktion wird n-Butylamin eingesetzt).

(78) 4-[(4-Methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-4'-(N-methyl-amidino)-biphenyl  
(In der zweiten Stufe der Reaktion wird wäßrige Methylaminlösung eingesetzt).

(79) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonylmethylen-piperidino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: 298-300 °C (Zers.)

(80) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-biphenyl

(81) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 294-296 °C (Zers.)

(82) 4-Amidino-4'-[(4-dimethylaminocarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

(83) 4-Amidino-4'-[(4-sulfomethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt:

(84) 4-Amidino-4'-[(4-(5-tetrazolyl-methyl)-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

(85) 4-Amidino-4'-[(4,4-bis-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

(86) 4-Amidino-4'-(aminocarbonylmethyl-aminocarbonyl)-biphenyl-hydrochlorid (Hergestellt aus 4-Cyano-4'-(methoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl)-biphenyl)

Schmelzpunkt: über 260 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

(87) 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 302-305 °C (Zers.)

(88) 4-Amidino-4'-(2-methoxycarbonyl-ethoxy)-biphenyl

(89) 4-Amidino-4'-(methoxycarbonyl-methoxy)-biphenyl

(90) 4-Amidino-4'-[(3,3-bis-methoxycarbonylmethyl-propyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

(91) 4-Amidino-4'-[N-(3,3-bis-methoxycarbonylmethyl-propyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-biphenyl

(92) 4-Amidino-4'-methoxy-3'-[(4-methoxycarbonyl-butyl)-aminosulfonyl] biphenyl-hydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konzentriertes Ammoniak = 4:1:0,25)

(93) 4-Amidino-4'-methoxy-3'-[(4-methoxycarbonyl-butyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

(94) 4-Amidino-4'-methoxy-3'-[(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

R<sub>f</sub>-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(95) 4-Amidino-4'-hydroxy-3'-[(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

(96) 4-Amidino-4'-methoxy-3'-[N-(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-biphenyl

(97) 4-Amidino-4'-methoxy-3'-[(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-aminosulfonyl]-biphenyl

(98) 4-Amidino-4'-[N-(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-biphenyl-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 295-300 °C

(99) 4-Amidino-4'-[N-(3-methoxycarbonyl-propyl)-N-methylaminocarbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 235-238 °C (Zers.)

(100) 4-Amidino-4'-hydroxy-3'-[N-(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: ab 195 °C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

#### Beispiel 7

4-Hydrazidino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl



Man setzt 4-Amidino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl-hydrochlorid mit einem 30-fachen Überschuß an Hydrazin in Methanol bei Raumtemperatur um. Die Reaktionsdauer beträgt 3 Tage.

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-(N-Methoxy-amidino)-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl

(Man verwendet O-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid und Ethyldiisopropylamin als Base)

#### Beispiel 8

##### 4-(N-Ethoxycarbonyl-amidino)-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

0,4 g 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid und 0,11 ml Chlorameisensäureethylester in 80 ml Methylenchlorid werden unter starkem Rühren so mit 0,1 N Natronlauge versetzt, daß der pH-Wert der Mischung auf 9 gehalten wird. Die organische Phase wird abgetrennt und zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 0,27 g (60 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-(N-Methoxycarbonyl-amidino)-4'-[(3-methoxycarbonyl-propylamino)-carbonyl]-biphenyl

(2) 4-[(3-Benzyloxycarbonyl-propyl)-aminocarbonyl]-4'-(N-methoxycarbonyl-amidino)-biphenyl

(3) 4-(N-Benzyloxycarbonyl-amidino)-4'-[(3-methoxycarbonyl-propyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

(4) 4-(N-Ethoxycarbonyl-amidino)-4'-[(3-methoxycarbonyl-propyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

(5) 4-(N-Methoxycarbonyl-amidino)-4'-[(4-methoxycarbonyl-methyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

R<sub>f</sub>-Wert: 0,59 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

(6) 4-(N-Benzyloxycarbonyl-amidino)-4'-[(4-methoxycarbonyl-methyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 139-142 °C,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,66 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(7) 4-(N-Ethoxycarbonyl-amidino)-4'-[(4-ethoxycarbonyl-methyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 126-130 °C,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

(8) 4-(N-Benzyloxycarbonyl-methyl-piperidino)-carbonyl]-4'-(N-methoxycarbonyl-amidino)-biphenyl

Schmelzpunkt: 126-128 °C,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:3)

(9) 4-(N-Methoxycarbonyl-amidino)-4'-[(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 349-351 °C (Zers.)

(10) 4-(N-Methoxycarbonyl-amidino)-4'-[N-(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 218-220 °C

#### Beispiel 9

##### 4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonyl-butyl)-sulfinyl]-biphenyl

Hergestellt aus 4-Amidino-4'-(4-methoxycarbonyl-butylthio)-biphenyl durch Oxidation mit m-Chlor-perbenzoesäure in Methylenchlorid bei -20 °C während 15 Stunden.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Amidino-4'-[[4-[[2-(1-oxido-thiomorpholino)-ethyl]-oxycarbonylmethyl]-piperidino]-carbonyl]-biphenyl

(2) 4-Amidino-4'-[(3-methoxycarbonyl-propyl)-sulfinylmethyl]-biphenyl

(3) 4-Amidino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-methyl-sulfinyl-biphenyl

#### Beispiel 10

##### 4-Aminomethyl-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl-hydrochlorid

1,89 g 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl werden in 40 ml Methanol gelöst, dem 2 ml methanolische Salzsäure zugesetzt waren. Man hydriert mit Wasserstoff von 5 bar Druck bei Raumtemperatur in Gegenwart von 0,4 g 10%iger Palladiumkohle. Nach 2,2 Stunden filtriert man vom Katalysator ab und engt ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

carbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 129-132 ° C

(2) 4-Cyano-4'-[[[3-(methoxycarbonyl-methyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-methyl]-biphenyl

5 Schmelzpunkt: 142-144 ° C

(3) 4-Cyano-4'-[[3-(methoxycarbonyl-methyl)-phenyl]-aminocarbonyl]-biphenyl

(als Lösungsmittel wird Dimethylformamid verwendet)

Schmelzpunkt: 148-149 ° C

(4) 4-Cyano-4'-[(methoxycarbonyl-methoxy)-methylcarbonylamino]-biphenyl

10 (5) 4-Cyano-4'-[[N-(methoxycarbonyl-methyl)-N-methyl-amino]-methylcarbonylamino]-biphenyl

(6) 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 130-134 ° C

(7) 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 130-134 ° C

15 (8) 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl

R<sub>f</sub>-Wert: 0,71 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

(9) 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 116-118 ° C

(10) 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonyl-butyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

20 Schmelzpunkt: 148-150 ° C

(11) 4-Cyano-4'-[[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-piperazino]-carbonyl]-biphenyl

R<sub>f</sub>-Wert: 0,62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

(12) 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperazino)-carbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 170-172 ° C

25 (13) 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 273-275 ° C (Zers.)

(14) 4-(N-Benzoyloxycarbonyl-amidino)-4'-[[[2-benzoyloxycarbonyl-1-[[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-ethylamino]-carbonylmethyl]-aminocarbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 162-165 ° C

30 Zur Herstellung der 4'-(N-Benzoyloxycarbonyl-amidino)-biphenyl-4-carbonsäure geht man von 4'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäure-methylester aus, der analog Beispiel 6 in den 4'-Amidino-biphenyl-4-carbonsäuremethylester übergeführt wird. Dieser wird in das N-Benzoyloxycarbonyl-derivat überführt, indem man ihn in einem 4:1-Gemisch aus Methylenchlorid und Methanol in Gegenwart von 1N Natronlauge mit Chlorameisensäurebenzylester umsetzt. Die Verseifung des Methylesters zur Carbonsäure geschieht mit

35 Lithiumhydroxid.

Glycyl-asparaginsäure-β-benzylester-α-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-amid wird nach bekannten Verfahren der Peptidsynthese hergestellt, indem man zunächst nach Beispiel 15 N-tert-Butyloxycarbonyl-asparaginsäure-β-benzylester mit 2-(4-Methoxyphenyl)-ethylamin kondensiert, das Produkt nach Ent-

40 schützungen der Aminofunktion des Asparaginsäureteils mit N-tert-Butyloxycarbonyl-glycin wiederum analog Beispiel 15 umsetzt und wieder entschützt.

(15) 4-Cyano-4'-hydroxy-3'-[N-(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-biphenyl

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3)

(16) 4-Cyano-4'-[N-(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 218-220 ° C

45

### Beispiel 13

#### 4-Cyano-4'-(5-ethoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl

50 1,95 g 4-Cyano-4'-hydroxy-biphenyl werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst. Zu der auf 0 ° C abgekühlten Mischung gibt man 0,44 g einer 55%igen Dispersion von Natriumhydrid in Öl und rührt 0,5 Stunden. Man fügt 1,28 g 6-Brom-capronsäure und weitere 10 ml Dimethylformamid zu und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Das Dimethylformamid wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrieben, der gebildete Niederschlag abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

55 Ausbeute: 2,1 g (62 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 62 ° C

Ber.:	C 74,75	H 6,87	N 4,15
Gef.:	74,40	6,76	4,24

5 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Cyano-4'-(3-methoxycarbonyl-propyloxy)-biphenyl

Schmelzpunkt: 107-108 ° C

(2) 4-Cyano-4'-(4-methoxycarbonyl-butyloxy)-biphenyl

Schmelzpunkt: 97-99 ° C

10 (3) 4-Cyano-4'-(5-ethoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-nitro-biphenyl

(4) 4-Cyano-4'-(4-methoxycarbonyl-butylthio)-biphenyl

(5) 3-Chlor-4-cyano-4'-(5-ethoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl

(6) 4-Cyano-4'-(5-ethoxycarbonyl-pentyloxy)-3-fluor-biphenyl

(7) 4-Cyano-2',3'-dimethyl-4'-(5-ethoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl

15 (8) 4-Cyano-4'-(5-ethoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-trifluormethyl-biphenyl

(9) 4-Cyano-4'-[[[2-methoxycarbonyl-ethyl]-aminocarbonyl]-methyloxy]-biphenyl

(4-Cyano-4'-[[[N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonyl]-methyloxy]-biphenyl erhält man aus 4-Cyano-4'-[[[2-methoxycarbonyl-ethyl]-aminocarbonyl]-methyloxy]-biphenyl durch Methylierung mit Methyljodid)

20 (10) 4-[2-[N-Acetyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethylamino)-ethyloxy]-4'-cyano-biphenyl

(11) 4-Cyano-4'-[2-[N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-methansulfonyl-amino]-ethyloxy]-biphenyl

(12) 4-[2-[N-Benzoyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino]-ethyloxy]-4'-cyano-biphenyl

(13) 4-Cyano-4'-[(methoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl)-methyloxy]-biphenyl

(14) 4-Cyano-4'-[N-[(methoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl)-methyl]-N-methyl-amino]-biphenyl

25 (Als Base verwendet man Ethyldiisopropylamin)

(15) 4-Cyano-4'-[N-[[N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonyl]-N-methyl-amino]-biphenyl

(hergestellt aus 4-Cyano-4'-[[[2-methoxycarbonyl-ethyl]-aminocarbonyl]-amino]-biphenyl durch Methylierung mit Methyljodid).

(16) 4-Cyano-4'-[[[4-methoxycarbonyl-piperidino)-carbonyl]-methyloxy]-biphenyl

30 (17) 4-Cyano-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-methylthio]-biphenyl

(18) 4-Cyano-4'-[N-(3-methoxycarbonyl-propionyl)-N-methyl-amino]-biphenyl

(hergestellt aus 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonyl-propionyl)-amino]-biphenyl durch Methylierung mit Methyljodid)

(19) 4-Cyano-4'-[N-(4-methoxycarbonyl-butyryl)-N-methyl-amino]-biphenyl

35 (hergestellt aus 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonyl-butyryl)-amino]-biphenyl durch Methylierung mit Methyljodid)

(20) 4-Cyano-4'-[[N-(3-methoxycarbonyl-propyl)-N-methyl-amino]-sulfonyl]-biphenyl

(hergestellt aus 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonyl-propyl)-aminosulfonyl]-biphenyl durch Methylierung mit Methyljodid)

40 (21) 4-Cyano-4'-[N-(4-methoxycarbonyl-butyryl)-N-methyl-amino]-biphenyl

(hergestellt aus 4-Cyano-4'-(4-methoxycarbonyl-butyrylamino)-biphenyl durch Methylierung mit Methyljodid)

(22) 4-Cyano-4'-[[[2-methoxycarbonyl-ethyl]-thiomethyl]-carbonyl]-biphenyl

(hergestellt aus 4-Bromacetyl-4'-cyano-biphenyl und 3-Mercaptopropionsäuremethylester)

45 (23) 4-Cyano-4'-[2-(methoxycarbonyl-methylthio)-ethyl]-biphenyl

(hergestellt analog (22))

(24) 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonyl-propyl)-thiomethyl]-biphenyl

(hergestellt analog (22))

#### 50 Beispiel 14

4-Cyano-4'-[[[3-ethoxycarbonyl-piperidino)-carbonyl]-methyloxy]-biphenyl

55 Zu einer Lösung von 7,6 g 4-(Carboxymethyloxy)-4'-cyano-biphenyl (hergestellt aus 4-Cyano-4'-hydroxy-biphenyl und Bromessigsäure-tert.butylester nach Beispiel 13, jedoch mit Kalium-tert.butylat als Base, und anschließender Esterspaltung mit Trifluoressigsäure) in 30 ml Tetrahydrofuran gibt man 5,35 g Carbonyldiimidazol und rührt 0,5 Stunden bei Raumtemperatur. Man fügt 5,1 ml Piperidin-3-carbonsäure-ethylester zu und rührt 22 Stunden bei Raumtemperatur. Das Tetrahydrofuran wird abgedampft, der

# EP 0 496 378 A1

Rückstand mit Essigester aufgenommen und nacheinander mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 0,1N Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Eindampfen der organischen Phase hinterbleibt der Rückstand als Öl.

Ausbeute: 10,5 g (89 % der Theorie),

5

Ber.:	C 70,39	H 6,16	N 7,14
Gef.:	70,12	6,45	7,14

10 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Cyano-4'-[[[4-ethoxycarbonyl-piperidino)-carbonyl]-methyloxy]-biphenyl

Schmelzpunkt: 98-100 ° C

(2) 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 124-125 ° C,

15  $R_f$ -Wert: 0,61 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 1:1)

(3) 4-Cyano-4'-[(3-ethoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

(4) 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidino)-carbonyl]-biphenyl

(5) 4-Cyano-4'-[(4-ethoxycarbonyl-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl

(6) 4-Cyano-4'-[(3-ethoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl

20 (7) 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidino)-carbonylmethyl]-biphenyl

(8) 4-Cyano-4'-[(3-ethoxycarbonyl-piperidino)-carbonylmethyl]-biphenyl

(9) 4-(N-Benzoyloxycarbonyl-amidino)-4'-[(4-benzoyloxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

(10) 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonylmethylen-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

25 (11) 4-Cyano-4'-[(4,4-bis-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

(12) 4-Cyano-4'-[(4-sulfomethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

(13) 4-Cyano-4'-[[4-(5-tetrazolyl-methyl)-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

## Beispiel 15

30

4-Cyano-4'-[(2-ethoxycarbonyl-ethylamino)-carbonyl]-biphenyl

Eine Mischung aus 2 g 4'-Cyano-biphenyl-4-essigsäure, 1,9 ml N-Methyl-morpholin und 100 ml Tetrahydrofuran wird auf -30 ° C abgekühlt und mit 1,1 ml Chlorameisensäure-isobutylester versetzt. Man rührt eine Stunde, fügt 1,3 g  $\beta$ -Alaninethylester-hydrochlorid zu und rührt 50 Stunden bei Raumtemperatur weiter. Die erhaltene Lösung wird in 300 ml 0,5 molare Kaliumhydrogensulfatlösung eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird eingeeengt und mit Ether versetzt, wobei das Produkt kristallin anfällt.

Ausbeute: 1,1 g (39 % der Theorie),

40 Schmelzpunkt: 132-136 ° C

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Cyano-4'-[(3-ethoxycarbonyl-propylamino)-carbonyl]-biphenyl

(2) 4-Cyano-4'-[(2-ethoxycarbonyl-ethylamino)-carbonyl]-biphenyl

(3) 4-Cyano-4'-[[N-(3-methoxycarbonyl-2-propenyl)-N-methyl-amino]-carbonyl]-biphenyl

45 (4) 4-[[2-Benzoyloxycarbonyl-1-[[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-ethylamino]-carbonylmethyl]-4'-cyano-biphenyl

(5) 4-Cyano-4'-[(4-ethoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

Schmelzpunkt: 118-120 ° C

(6) 4-Cyano-4'-[(4-dimethylaminocarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl

50

## Beispiel 16

4-Cyano-4'-(4-methoxycarbonyl-butyrylamino)-biphenyl

55 6,6 g 4-Amino-4'-cyano-biphenyl (Schmelzpunkt: 171-173 ° C, hergestellt durch Reduktion von 4-Cyano-4'-nitro-biphenyl, welches durch Nitrieren von 4-Cyano-biphenyl mit rauchender Salpetersäure erhalten wird, mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle in Essigester) und 5,8 g N-Ethyl-diisopropylamin werden in 70 ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren 5,6 g Glutarsäuremonomethylesterchlorid zugegeben.

Man rührt zwei Stunden bei Raumtemperatur weiter. Die organische Phase wird nacheinander mit 0,1N Natronlauge, 0,1N Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Eindampfen der organischen Phase wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7,5 g (68 % der Theorie),

5 Schmelzpunkt: 153-155 °C

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Amino-3'-(5-methoxycarbonyl-valeryl-amino)-biphenyl

(2) 3-Brom-4'-cyano-4-(4-methoxycarbonyl-butyrylamino)-biphenyl

(Diese Verbindung kann auch durch Bromierung von 4-Cyano-4'-(4-methoxycarbonyl-butyrylamino)-biphenyl mit Brom in Eisessig gewonnen werden)

10 (3) 4-Cyano-3',5'-dibrom-4'-(4-methoxycarbonyl-butyrylamino)-biphenyl

(4) 3-Acetylamino-4'-cyano-4-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl

(5) 3-Benzoylamino-4'-cyano-4-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl

(6) 4-Cyano-3'-methansulfonylamino-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl

15 (7) 3-Benzolsulfonylamino-4'-cyano-4-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl

(8) 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonyl-propyl)-aminosulfonyl]-biphenyl

(9) 4-Cyano-4'-methoxy-3'-[(4-methoxycarbonyl-butyl)-aminosulfonyl]-biphenyl

(Hergestellt aus dem intermediär erzeugten 5-Trimethylsilylamino-valeriansäure-trimethylsilylester und anschließende Veresterung mit methanolischer Salzsäure)

20 R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

#### Beispiel 17

##### 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonyl-butyl)-sulfonyl]-biphenyl

25

Zu einer Lösung von 4-Cyano-4'-(4-methoxycarbonyl-butylthio)-biphenyl in einem 10:6-Gemisch aus Essigsäureanhydrid und Eisessig wird bei 90 °C langsam 30%iges Wasserstoffperoxid gegeben. Man erhitzt noch eine Stunde weiter, gießt auf Eiswasser, neutralisiert und extrahiert mit Essigester. Die Essigesterphasen werden eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

30 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonyl-propyl)-sulfonylmethyl]-biphenyl

(2) 4-Cyano-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-methylsulfonyl-biphenyl

#### Beispiel 18

35

##### 3-Amino-4'-cyano-4-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-biphenyl

Hergestellt aus 4-Cyano-4'-(5-methoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-nitro-biphenyl durch Hydrierung mit Wasserstoff von 5 bar Druck in Methanol in Gegenwart von 10%iger Palladiumkohle bei Raumtemperatur.

40

#### Beispiel 19

##### 4-Cyano-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-methyl]-biphenyl

45

Hergestellt durch Alkylierung von Piperidyl-4-essigsäure-methylester mit 4-Brommethyl-4'-cyano-biphenyl in Dimethylformamid in Gegenwart von Diisopropylethylamin.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-methyl]-biphenyl

(2) 4-Cyano-4'-[2-(4-methoxycarbonyl-piperidino)-ethyl]-biphenyl

50

(3) 4-Cyano-4'-[2-(3-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-ethyl]-biphenyl

(4) 4-Cyano-4'-[(3-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidino)-methyl]-biphenyl

(5) 4-Cyano-4'-[2-(3-methoxycarbonylmethyl-pyrrolidino)-ethyl]-biphenyl

(6) 4-Cyano-4'-[2-(3-methoxycarbonyl-piperidino)-ethyl]-biphenyl

#### Beispiel 20

55

##### 4-Cyano-4'-[(2-ethoxycarbonylethyl-aminocarbonyl)-amino]-biphenyl

## EP 0 496 378 A1

Hergestellt durch Umsetzung von 4-Amino-4'-cyano-biphenyl mit 3-Isocyanato-propionsäure-ethylester in Dioxan bei 50 ° C.

### Beispiel 21

#### 4-Cyano-4'-[(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-aminosulfonylamino]-biphenyl

0,68 g 4-Amino-4'-cyan-biphenyl und 1,1 g 2-[(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-aminosulfonyloxy]-phenol werden in 5 ml Dimethylformamid 15 Stunden auf 80 ° C erhitzt. Das Dimethylformamid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser wird die organische Phase eingedampft und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel:

Cyclohexan/Essigester = 7:3).

Ausbeute: 0,8 g (62 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3)

### Beispiel 22

#### Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 1,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

### Beispiel 23

#### Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

### Beispiel 24

#### Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

# EP 0 496 378 A1

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>215,0 mg</u>

5

10 Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

15

## Beispiel 25

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

20 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>600,0 mg</u>

25

30

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

35

## Beispiel 26

40 Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>160,0 mg</u>

45

50

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

55

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

## Beispiel 27

## Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

## 5 Zusammensetzung:

10

(1) Wirkstoff	300,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>430,0 mg</u>

15

## Herstellung:

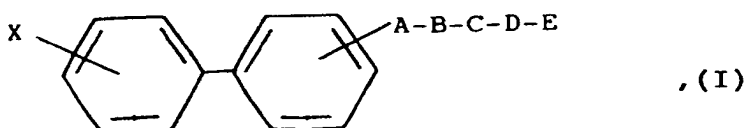
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

20 Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

## Patentansprüche

## 25 1. Biphenylderivate der allgemeinen Formel

30



35 in denen mit der Maßgabe, daß einer der Ringe des Biphenylteils durch  $R_1$  und der andere durch  $R_2$  jeweils mono- oder disubstituiert sein kann, wobei

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, Halogenatome, Alkyl-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, Amino-, Nitro-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino- oder N-Alkyl-arylsulfonylamino-Gruppen darstellen, in denen der Arylteil jeweils einen Phenylring, der durch Halogenatome, Hydroxy-, Amino-, Alkyl-, Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonylamino- und Alkylsulfonylamino-Gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann und der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder einen Naphthylring darstellt,

45 X eine Cyanogruppe oder eine Amino-, Aminoalkyl-, Amidino-, Guanidino- oder Guanidinoalkylgruppe, wobei jeweils eines der Wasserstoffatome an einem der Stickstoffatome durch eine Hydroxy-, Amino- oder Cyanogruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, durch eine Phenylalkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, Alkylcarbonyl- oder Phenylalkylcarbonylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und die vorstehend erwähnten Phenylreste durch die vorstehend erwähnten Reste  $R_1$  und  $R_2$  mono- oder disubstituiert sein können, ersetzt sein kann,

55 A eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  $-NR_3-CO-$ ,  $-CO-NR_3-$ ,  $-NR_4-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-SO_2-NR_3-$ ,  $-NR_3-SO_2-$ ,  $-NR_3-CO-NR_3-$  oder  $-NR_3-SO_2-NR_3-$  Gruppe,

B eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die



ein- oder mehrfach ungesättigt sein kann, wobei die Doppelbindung nicht mit einem Sauerstoff-, Schwefel- oder Phosphoratom der Reste A, C oder E und die Dreifachbindung nicht mit einem Heteroatom der Reste A, C oder E direkt verknüpft sein kann, eine Cycloalkylengruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Naphthylengruppe, die jeweils im aromatischen Kern durch Halogenatome, Amino-, Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil mono-, di- oder trisubstituiert sein können,

C eine Bindung, eine  $\text{-CO-}$ ,  $\text{-CO-NR}_3\text{-}$ ,  $\text{-CO-NR}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}_5\text{CR}_6\text{-}$ ,  $\text{-CO-NR}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NR}_5\text{-}$  oder  $\text{-CO-NR}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CR}_5\text{=CH-}$  Gruppe, oder auch, wenn ein Heteroatom des Restes A nicht an dasselbe Kohlenstoffatom des Restes B gebunden ist wie der Rest C, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  $\text{-SO-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-NR}_4\text{-}$ ,  $\text{-NR}_3\text{-CO-}$  oder  $\text{-NR}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CHR}_5\text{-}$  Gruppe, wobei generell ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CO-Gruppe des Restes A und ein Sauerstoffatom oder eine Sulfenyl- oder Sulfinylgruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Stickstoffatom des Restes A und eine CO-Gruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine  $\text{-CO-NR}_3\text{-}$  Gruppe des Restes A folgen kann,

D eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach ungesättigt sein kann, wobei die Doppelbindung nicht direkt an ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Phosphoratom der Reste A, C oder E oder eine Dreifachbindung des Restes B gebunden sein kann und die Dreifachbindung nicht unmittelbar mit einem Heteroatom der Reste A, C oder E oder einer Doppel- oder Dreifachbindung des Restes B verknüpft sein kann, eine Phenyl- oder Alkylphenylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylengruppe jeweils durch Halogenatome, Amino-, Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, und

E eine Carboxy-, Sulfo-, Phosphono-, 5-Tetrazolyl- oder O-Alkyl-phosphonogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine  $(\text{R}_3)_2\text{NCO-}$  Gruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der der Alkoxyteil in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenylgruppe, die durch die vorstehend erwähnten Reste  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  mono- oder disubstituiert sein kann, durch eine Pyridylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder 1,1-Dioxido-thiomorpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch einen Rest  $\text{R}_5$  substituierte Piperazinogruppe substituiert sein kann, bedeuten, wobei mindestens einer der Reste A, B, C oder D keine Bindung darstellt, der Rest E nicht unmittelbar auf ein Heteroatom der Reste A oder C folgen kann, und, sofern X eine Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen der  $\text{NH}_2\text{-}$  Gruppe und dem Rest E mindestens 12 Bindungen beträgt, wobei

n die Zahl 0, 1 oder 2,

$\text{R}_3$  ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei die Phenylgruppe durch die vorstehend erwähnten Reste  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  mono- oder disubstituiert sein kann,

$\text{R}_4$  ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Formylgruppe, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder durch eine Phenylgruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, wobei jeweils die Phenylgruppe durch die vorstehend erwähnten Reste  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  mono- oder disubstituiert sein kann, und

$\text{R}_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine  $\text{-CO-NR}_3\text{-}$  Alkylphenylgruppe, in welcher der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, die Phenylgruppe durch die vorstehend erwähnten Reste  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  mono- oder disubstituiert sein kann und  $\text{R}_3$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder, falls die Gruppe C durch die Reste  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_5$  substituiert ist,  $\text{R}_5$  zusammen mit  $\text{R}_3$  eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und

$\text{R}_6$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Carboxyalkyl- oder Alkoxy-carbonylalkylgruppe, wobei der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, darstellen,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze.

2. Biphenylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen mit der Maßgabe, daß einer der Ringe des Biphenylteils durch  $R_1$  und der andere durch  $R_2$  substituiert sein kann, wobei

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, Amino-, Nitro-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Benzoylamino-, Alkylsulfonylamino- oder Phenylsulfonylamino-Gruppen darstellen, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

oder mit der Maßgabe, daß einer der Ringe des Biphenylteils durch  $R_1$  und der andere durch  $R_2$  disubstituiert sein kann, wobei

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Chlor- oder Bromatome darstellen,

X eine Cyanogruppe, eine Aminoalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppe, wobei jeweils eines der Wasserstoffatome an einem der Stickstoffatome in den vorstehend erwähnten Gruppen durch eine Aminogruppe, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Benzyloxy-carbonyl-, 1-Phenylethoxy-carbonyl-, 2-Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylloxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,

A eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  $-NR_3-CO-$ ,  $-CO-NR_3-$ ,  $-NR_4-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-SO_2-NR_3-$ ,  $-NR_3-CO-NR_3-$  oder  $-NR_3-SO_2-NR_3$ -Gruppe,

B eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkynylengruppe mit jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei die Doppelbindung nicht mit einem Sauerstoff-, Schwefel- oder Phosphoratom der Reste A, C oder E und die Dreifachbindung nicht mit einem Heteroatom der Reste A, C oder E direkt verknüpft sein kann, eine Cyclohexyl- oder Phenylengruppe,

C eine Bindung,

eine  $-CO-NR_3-$ ,  $-CO-NR_3-(CH_2)_n-R_5CR_6-$ ,  $-CO-NR_3-(CH_2)_n-NR_5-$  oder  $-CO-NR_3-(CH_2)_n-CR_5=CH$ -Gruppe, oder auch, wenn ein Heteroatom des Restes A nicht an dasselbe Kohlenstoffatom des Restes B gebunden ist wie der Rest C, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR_4-$ ,  $-NR_3-CO-$  oder  $-NR_3-(CH_2)_n-CHR_5$ -Gruppe, wobei generell ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CO-Gruppe des Restes A und ein Sauerstoffatom oder eine Sulfenyl- oder Sulfinylgruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Stickstoffatom des Restes A und eine CO-Gruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine  $-CO-NR_3$ -Gruppe des Restes A folgen kann,

D eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Alkylphenylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil, und

E eine Carboxy-, Sulfo-, Phosphono-, 5-Tetrazolyl- oder O-Alkyl-phosphonogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine  $(R_3)_2NCO$ -Gruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der der Alkoxyteil in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenyl- oder Pyridylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxid-thiomorpholinogruppe substituiert sein kann, bedeuten, wobei mindestens einer der Reste A, B, C oder D keine Bindung darstellt, der Rest E nicht unmittelbar auf ein Heteroatom der Reste A oder C folgen kann, und, sofern X eine Aminoalkylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen der  $NH_2$ -Gruppe und dem Rest E mindestens 12 Bindungen beträgt, wobei

n die Zahl 0, 1 oder 2,

$R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine -CO-NR<sub>3</sub>-Alkylen-Phenylgruppe, in welcher der Alkylenteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, der Phenylteil durch eine oder zwei Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und R<sub>3</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder, falls die Gruppe C durch die Reste R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> substituiert ist, R<sub>5</sub> zusammen mit R<sub>3</sub> eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Carboxyalkyl- oder Alkoxy-carbonylalkylgruppe darstellen, wobei der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, bedeuten,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze.

### 3. Biphenylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

der mit dem Rest X verbundene Phenylring durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

der mit dem Rest A verbundene Phenylring durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Methylsulphenyl-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Acetyl-amino-, Benzoylamino-, Methansulfonylamino- oder Benzolsulfonylamino-Gruppe oder durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch ein oder zwei Bromatome substituiert sein kann,

X eine Aminomethyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe, in denen ein Wasserstoffatom an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

A eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NH-CO-, -NCH<sub>3</sub>-CO-, -CO-NH-, -CO-NCH<sub>3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -SO<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>-, -CO-, -NH-CO-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-NH- oder -NCH<sub>3</sub>-CO-NCH<sub>3</sub>-Gruppe,

B eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenylengruppe mit 3 Kohlenstoffatomen, wobei die Doppelbindung nicht direkt mit einem Sauerstoff-, Schwefel- oder Phosphoratom der Reste A, C oder E verbunden sein kann, eine Cyclohexylen- oder Phenylengruppe,

C eine Bindung,

eine -CO-NH-, -CO-NCH<sub>3</sub>-, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-COOH)-, -CO-NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-COOH)-, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>)-, -CO-NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>)-, Pyrrolidinylen-N-carbonyl-, Piperidinylen-N-carbonyl-, Piperazinylen-N-carbonyl- oder 4-Methanylyliden-piperidinocarbonylgruppe, wobei die Gruppe -D-E an die Methanylylidengruppe gebunden ist, eine 4-Hydroxy-4-piperidinylen-N-carbonyl-, 4-Carboxymethyl-4-piperidinylen-N-carbonyl- oder 4-Methoxycarbonylmethyl-4-piperidinylen-N-carbonyl- oder 4-Methoxycarbonylmethyl-4-piperidinylen-N-carbonylgruppe, wobei die Gruppe -D-E an die 4-Stellung gebunden ist, oder eine [[[2-(Methoxyphenyl)-ethyl]-amino-carbonyl]-methylen]-aminocarbonyl-Gruppe, wobei die Gruppe -D-E an das Methylenkohlenstoffatom gebunden ist, oder auch, wenn ein Heteroatom des Restes A nicht an dasselbe Kohlenstoffatom des Restes B gebunden ist wie der Rest C, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -N(COCH<sub>3</sub>)-, -N(Benzoyl)-, -N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -NH-CO-, 1-Pyrrolidinylen- oder 1-Piperidinylen-Gruppe, wobei generell ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CO-Gruppe des Restes A und ein Sauerstoffatom oder eine Sulphenyl- oder Sulfinylgruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Stickstoffatom des Restes A und eine CO-Gruppe des Restes C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -CO-NH- oder -CO-NCH<sub>3</sub>-Gruppe des Restes A folgen kann,

D eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylenphenylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil und

E eine Carboxy-, Sulfo-, Phosphono-, 5-Tetrazolyl- oder O-Methyl-phosphonogruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der der Alkoxyteil in 1- oder 2-Stellung durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann, eine Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe, bedeuten, wobei mindestens einer der Reste A, B, C oder D keine Bindung darstellt, der Rest E nicht unmittelbar auf ein Heteroatom der Reste A oder C folgen kann, und, sofern X eine Aminomethylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen der Aminogruppe und dem Rest E mindestens 12 Bindungen beträgt,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze.

#### 4. Biphenylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

der mit dem Rest X verbundene Phenylring unsubstituiert ist und der mit dem Rest A verbundene Phenylring durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

X eine Aminomethyl- oder Amidinogruppe, in denen ein Wasserstoffatom an einem der Stickstoffatome durch eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

A eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-CO-, -CO-NH-, -CO-NCH<sub>3</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH- oder -NH-SO<sub>2</sub>-NH-Gruppe,

B eine Bindung, eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexylen- oder Phenylengruppe,

C eine Bindung oder, sofern C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoffatom oder eine -CO-NH- oder -CO-NCH<sub>3</sub>-Gruppe des Restes A folgt, eine -CO-NH-Gruppe, eine Piperidinylen-N-carbonylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung mit der Gruppe -D-E verknüpft ist, eine 4-Piperazinylen-N-carbonyl- oder 4-Methanylyliden-piperidinocarbonylgruppe, wobei die Gruppe -D-E an die Methanylylidengruppe gebunden ist, eine 4-Hydroxy-4-piperidinylen-N-carbonyl-, 4-Carboxymethyl-4-piperidinylen-N-carbonyl- oder 4-Methoxycarbonylmethylen-piperidinylen-N-carbonylgruppe, wobei der Rest -D-E an die 4-Stellung gebunden ist, oder eine [[[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-methylen]-aminocarbonylgruppe, wobei die Gruppe -D-E an das Methylenkohlenstoffatom geknüpft ist, oder, sofern C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoffatom oder eine Carbonylgruppe des Restes A folgt und ein Heteroatom des Restes A nicht mit demselben Kohlenstoffatom von B verknüpft ist, das die Gruppe C trägt, eine -NH-CO-Gruppe, oder, wenn C nicht unmittelbar auf ein Sauerstoffatom des Restes A folgt und ein Heteroatom des Restes A nicht mit demselben Kohlenstoffatom von B verknüpft ist, das die Gruppe C trägt, eine 1-Piperidinylenengruppe,

D eine Bindung, eine Methylen-, Ethylen-, Methylenphenylen- oder Ethylenphenylengruppe und

E eine Carboxyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder 5-Tetrazolylgruppe bedeuten, wobei mindestens einer der Reste A, B, C oder D keine Bindung darstellt und E nicht unmittelbar auf ein Heteroatom der Reste A oder C folgen kann, und, sofern X eine Aminomethylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen der Aminogruppe und dem Rest E mindestens 12 Bindungen beträgt,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze.

#### 5. Biphenylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

der Biphenylrest unsubstituiert ist,

X eine Aminomethyl- oder Amidinogruppe, in denen ein Wasserstoffatom an einem der Stickstoffatome durch eine Methoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

A eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

B eine Bindung, eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohex-

ylengruppe,

C eine Bindung oder, sofern C nicht unmittelbar auf ein Heteroatom oder eine Carbonylgruppe des Restes A folgt, eine -CO-NH-Gruppe, eine Piperidinylen-N-carbonylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung mit der Gruppe -D-E verknüpft ist, eine Piperazinylen-N-carbonylgruppe, wobei der Rest -D-E an die 4-Stellung gebunden ist, oder eine [[[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-methylene]-aminocarbonylgruppe, wobei die Gruppe -D-E an das Methylenkohlenstoffatom geknüpft ist,

D eine Bindung, eine Methylen- oder Ethylengruppe und

E eine Carboxyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe bedeuten, wobei mindestens einer der Reste A, B, C oder D keine Bindung darstellt und E nicht unmittelbar auf ein Heteroatom der Reste A oder C folgen kann, und, sofern X eine Aminomethylgruppe darstellt, der kürzeste Abstand zwischen der Aminogruppe und dem Rest E mindestens 12 Bindungen beträgt,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

4-Amidino-4'-[(4-carboxymethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl,

4-Amidino-4'-[(4-carboxymethyl-piperazino)-carbonyl]-biphenyl,

4-Amidino-4'-[(4-carboxy-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-biphenyl,

4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl,

4-Amidino-4'-[(4-methoxycarbonyl-cyclohexyl)-aminocarbonyl]-biphenyl und

4-(N-Methoxycarbonyl-amidino)-4'-[(4-methoxycarbonylmethyl-piperidino)-carbonyl]-biphenyl,

deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische und deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Additionssalze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

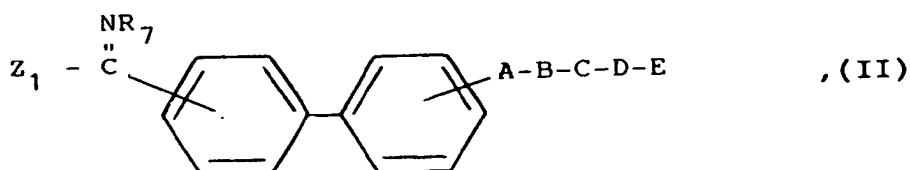
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Additionssalz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Biphenylderivate gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine Amidinogruppe enthält, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

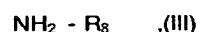


in der

A, B, C, D und E wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

R<sub>7</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

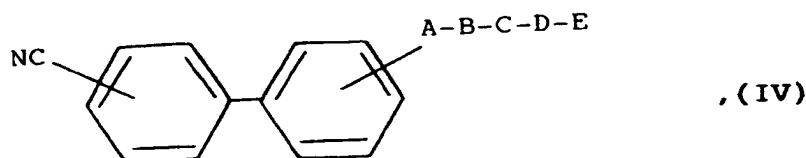
Z<sub>1</sub> eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio-, Aralkylthio- oder Aminogruppe darstellen, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Aminogruppe bedeuten, oder mit deren Säureadditionssalzen umgesetzt wird oder

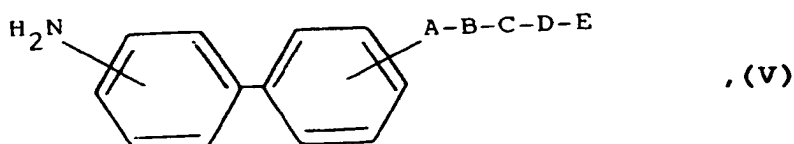
b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine Aminomethylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, C, D und E wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, reduziert wird oder

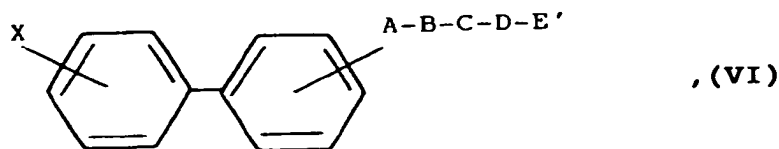
c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine Guanidinogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

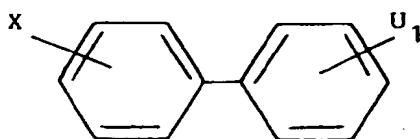
A, B, C, D und E wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, oder dessen Säureadditionssalz mit Cyanamid umgesetzt wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Carboxylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, C, D und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und  
 E', das an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, eine mittels Hydrolyse, Behandlung mit Säuren,  
 Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxyl- oder Bis(hydroxycarbonyl)methylgruppe über-  
 fuhrbare Gruppe darstellt, in eine entsprechende Verbindung umgewandelt und erforderlichenfalls  
 anschließend eine so erhaltene Bis(hydroxycarbonyl)methyl-Verbindung decarboxyliert wird oder  
 e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -NR<sub>3</sub>-CO-, -CO-NR<sub>3</sub>-,  
 -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>- oder -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

U<sub>2</sub> - C - D - E , (VIII)

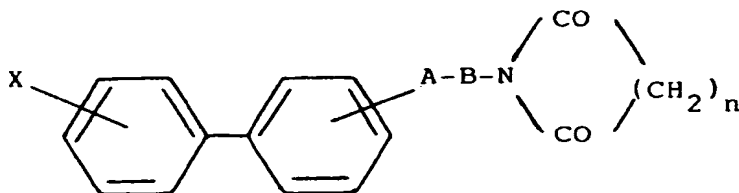
in denen

C, D, E und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, einer der Reste U<sub>1</sub> oder U<sub>2</sub> eine HNR<sub>3</sub>-  
 Gruppe, wobei R<sub>3</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, und der andere der Reste U<sub>1</sub> oder U<sub>2</sub>  
 eine Z<sub>2</sub>-A'-Gruppe bedeuten, wobei

A' eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und

Z<sub>2</sub> eine Hydroxygruppe oder eine nukleophile Austrittsgruppe darstellen,  
 oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der die E-D-C-Gruppe eine HOOC-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-NH-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

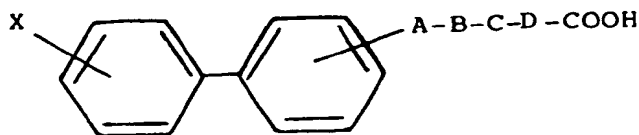


, (IX)

in der

A, B, X und n wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, hydrolysiert wird oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Alkoxycarbonylgruppe  
 mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der der Alkoxyteil in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine  
 Aryl- oder Pyridylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-,  
 Hexamethylenimino-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1,1-Dioxido-thiomorp-  
 holinogruppe oder durch eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch einen Rest R<sub>5</sub> substituierte  
 Piperazinogruppe substituiert sein kann, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (X)

in der

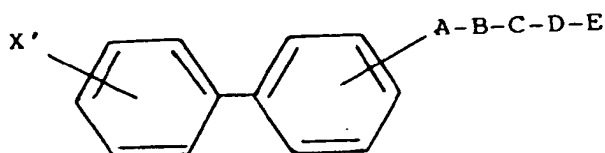
A, B, C, D und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, oder deren reaktionsfähige Derivate,  
 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

H - R<sub>9</sub> , (XI)

in der

R<sub>9</sub> eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der der Alkoxyteil in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Aryl- oder Pyridylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1,1-Dioxido-thiomorpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch einen Rest R<sub>6</sub> substituierte Piperazinogruppe substituiert sein kann, darstellt, umgesetzt wird oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der die Gruppe X eine Cyano-, Alkoxy-carbonyl- oder Aralkoxy-carbonylgruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (XII)

in der

A, B, C, D und E wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

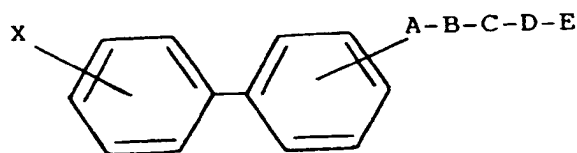
X' eine Amino-, Aminoalkyl-, Amidino-, Guanidino- oder Guanidinoalkylgruppe darstellt, mit Bromcyan oder mit einem Ester der allgemeinen Formel

Z<sub>3</sub> - CO - OR<sub>3</sub>' , (XIII)

in der

R<sub>3</sub>' eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und Z<sub>3</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A oder C eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder R<sub>1</sub> oder R<sub>2</sub> eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe darstellen oder E eine 1-Oxidothiomorpholino- oder 1,1-Dioxidothiomorpholinogruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (XIV)

in der

A, B, C, D, E und X mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß A oder C ein Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe darstellt oder R<sub>1</sub> oder R<sub>2</sub> eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder E eine Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe enthalten, oxidiert wird und

erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen a) bis i) zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre cis-/trans-Isomere, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.





Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 92101007.0
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (In Cl <sup>4</sup> )
A	EP - A - 0 048 433 (TORII) * Ansprüche, Seiten 3-9 *	1,7-11	C 07 C 257/18 C 07 C 271/62 C 07 C 255/57 C 07 D 211/34
A	DE - A - 3 215 676 (TORII) * Ansprüche, Seiten 4-9 *	1,8-11	A 61 K 31/155
A	US - A - 4 661 522 (T. BEETZ) * Gesamt *	1,8-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (In Cl <sup>4</sup> )
			C 07 C 257/00 C 07 C 271/00 C 07 C 255/00 C 07 D 211/00 A 61 K 31/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 16-04-1992	Prüfer HOFBAUER
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**